

University of Groningen

Myelomatosis

Festen, Johan Joseph Maria

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1974

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Festen, J. J. M. (1974). *Myelomatosis: een familie onderzoek*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

The background of the book cover is a light orange color. Overlaid on this is a faint, dark orange map of the Netherlands, showing its coastline and internal provincial boundaries. Scattered across the map are numerous small orange dots. Some of these dots are isolated, while others are grouped into small clusters of two, three, or four dots. These clusters are more densely packed in certain regions, such as the central and southern parts of the country, suggesting a higher prevalence of the disease in those areas.

MYELOMATOSIS

EEN FAMILIE ONDERZOEK

J. J. M. FESTEN

MYELOMATOSIS
Een Familie Onderzoek

MYELOMATOSIS
A Family Investigation
(with a summary in English)

STELLINGEN

I.

Het familiair voorkomen van myelomatosis wordt niet alleen door het toeval bepaald.

II.

Myelomatosis is een neoplastische systeemziekte die waarschijnlijk extramedullair ontstaat en waarvan de localisatie in het beenmerg niet zonder meer als metastasering opgevat dient te worden.

III.

De secundaire hypogammaglobulinemie bij myelomatosis is onder andere het gevolg van een door deze tumor geproduceerde niet-cytotoxische cel-specifieke mitoseremmer.

Houck (1973) Natl. Cancer Inst. Monogr. 38, 117

IV.

De pathogenese van de perifere arthritis bij chronische darmontstekingen is verschillend van de er eveneens bij voorkomende sacroileïtis en spondylitis.

Morris e.a. (1974) New Engl. J. Med. 290, 1117

V.

Voor het verkrijgen van representatief sputum dient de percutane transtracheale aspiratie als abject te worden aangemerkt.

Barlett e.a. (1973) Ann. Int. Med. 79, 535

Gorbach e.a. (1974) New Engl. J. Med. 290, 1237

VI.

Waarschijnlijk kunnen circulerende antigeen-antistofcomplexen bij de mens longafwijkingen veroorzaken.

Brentjens e.a. (1974) J. Exp. Med. 140, 105

VII.

Na een totale maagresectie voor het Zollinger-Ellisonsyndroom is het noodzakelijk histologisch onderzoek te verrichten om de volledigheid van de ingreep te controleren.

Passaro e.a. (1969) New Engl. J. Med. 281, 1427

Lamers e.a. (1974) N. T. v. G. 118, 913

VIII.

Ook al vindt men bij een pasgeborene klinisch geen aanwijzingen voor een heupdysplasie (handgreep van Ortolani en provocatie-test van Le Damany-Barlow) dan toch kan zich bij deze baby een dysplasie van de heupen ontwikkelen.

Wynne-Davis (1970) J. Bone Jt. Surg. 52 B, 704

Brecelj (1973) Final Report Project No. 02.477.2. Ljubljana.

IX.

Continue buikligging voor jonge zuigelingen dient te worden afgeraden.

X.

De aanwezigheid van oesofagusvarices beïnvloedt de levensverwachting van patiënten met levercirrose niet.

Van Toorn e.a. (1974) Digestion 9, ter perse.

XI.

De betiteling van de categorie 203 in de International Classification of Diseases dient te worden gewijzigd in „Myelomatosis”.

XII.

Men hoeft niet noodzakelijk via Roermond naar Rome te reizen.

Stellingen
behorende bij het proefschrift van
J. J. M. Festen

MYELOMATOSIS
Een Familie Onderzoek

Groningen 1974

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

MYELOMATOSIS

Een Familie Onderzoek

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van het doctoraat in de geneeskunde
aan de Rijksuniversiteit te Groningen
op gezag van de Rector Magnificus Dr. A. Wattel,
in het openbaar te verdedigen op woensdag 2 oktober 1974
des namiddags te 4 uur

door

JOHAN JOSEPH MARIA FESTEN

geboren te Groningen

1974

DRUKKERIJ VAN DENDEREN B.V.
GRONINGEN

Promotor: Professor Dr. E. Mandema

Co-referenten: Dr. E. van Loghem

Dr. J. Marrink

Dit proefschrift werd bewerkt in de Interne Kliniek (Hoogleraar-directeur Professor Dr. E. Mandema) van het Academisch Ziekenhuis te Groningen in samenwerking met het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis (Wetenschappelijk directeur: Professor Dr. J. J. van Loghem) te Amsterdam en met het Bloedgroepenlaboratorium (Hoofd: Dr. J. A. Kaars Sijpesteijn) van het Academisch Ziekenhuis te Groningen.

Financiële steun voor dit onderzoek werd verkregen van de Stichting Koningin Wilhelmina Fonds, de Nederlandse Organisatie voor de Kankerbestrijding, te Amsterdam en van de Stichting voor Medisch Wetenschappelijk Onderzoek, FUNGO, te Den Haag.

De uitgave van dit proefschrift werd gesubsidieerd door de Jan Dekkerstichting, de Dr. Ludgardine Bouwmanstichting en de Nederlandse Vereniging tot Reumatiekbestrijding.

EEN WOORD VOORAF

Aan allen met wie ik heb mogen samenwerken aan het tot stand komen van dit proefschrift betuig ik mijn welgemeende dank. Dat ik in de gelegenheid werd gesteld deze dissertatie te bewerken beschouw ik als een voorrecht.

Mijn promotor, E. Mandema, heeft mij zeer aan zich verplicht door het vertrouwen dat hij in mij heeft gesteld. Zijn respect voor ieders persoonlijke verantwoordelijkheid heb ik gewaardeerd.

Erna van Loghem heeft mij met haar enthousiasme en daadwerkelijke steun geïnspireerd en gestimuleerd. Samen met Gerda de Lange bepaalde zij de immuunglobulinemerkers. De gastvrijheid die ik als „verre vriend” bij haar en haar echtgenoot menigmaal genoot zal ik niet vergeten.

L. Nijenhuis bepaalde met Iems Hendrikse de bloedgroepen. Ook was hij zo welwillend mij te helpen bij de statistische bewerking van de gegevens uit dit familie-onderzoek.

J. A. Kaars Sijpesteijn legde samen met Ina Mulder, Janny de Leeuw en Corry van den Berg—Sijtsma een niet aflatend enthousiasme en vasthoudendheid aan de dag bij de uiteenrafeling van de leucocytenantigenen in de families.

Jan en Hanny Marrink verschaften de soliede basis waarop dit proefschrift gestalte kon krijgen. Maar zonder de nauwgezetheid, moed — om telkens weer opnieuw te beginnen — en volharding van Wieny de Waard—Kuiper was er nooit een begin mee gemaakt.

Theo Ockhuizen verrichtte samen met Herman Olthoff veel van het biochemische en serologische werk. Ik verwacht dat hetgeen hij in dit proefschrift heeft ingebracht het begin van een nieuw onderzoek zal zijn.

E. K. Juul Christensen en Leny Achterhof alsook J. W. Beekhuis waren ten alle tijde bereid hulp te bieden bij het verzamelen van contrôle-personen. Via bemiddeling van C. H. Gips werd ons door J. Trommel toestemming verleend om gebruik te maken van het serumarchief van de psychiatrisch geriatrie inrichting het „Talma Huis” te Veenwouden.

A. A. van den Broek, B. de Jong en Th. Brouwers ben ik zeer erkentelijk voor de correcties die zij aanbrachten. De kritische analyses van G. J. P. A. Anders, die deze erwt buiten eigen tuin zag opgroeien, hebben altijd verhelderend gewerkt.

K. de Vries en Wim Sluiter gaven mij vaak een waardevol advies.

J. W. H. van den Berg en N. M. van der Hoff van het Centraal Bureau van de Statistiek te Den Haag ben ik erkentelijk voor de aan mij verstrekte gegevens.

W. L. Gouw verrichtte enkele malen chromosomenonderzoek. Van het archief van F. Westendorp Boerma werd dankbaar gebruik gemaakt. Ook de hulp van E. Kwarts dient vermeld.

J. Berends zag nauwlettend toe op het wel en wee van de cavia's.

A. Nicolaiï regelde met vaste hand de aan- en afvoer van de benodigde literatuur.

Greet Smit, Els Ausema en J. de Jong—de Vries typten en her-typten het manuscript zorgvuldig.

S. Pasma vervaardigde samen met J. Brouwer de vele tekeningen. Ook ontwierp hij de omslag. Foto's werden gemaakt door F. P. W. Hoff's en door J. Martens van de Medische Fotografie van de Rijks-universiteit Groningen en H. van der Zwaag van het Radiologisch Instituut van het Academisch Ziekenhuis Groningen.

Elke Olsder—Toxopeus vertaalde de samenvatting in het Engels.

Frouwke tenslotte verzorgde niet alleen het thuisfront maar voerde tevens vele berekeningen uit, typte de tabellen en hielp met corrigeren.

INHOUD

INLEIDING	1
<i>Hoofdstuk I</i>	
BESCHOUWINGEN OMTRENT DE ETIOLOGIE EN PATHOGENESE VAN MYELOMATOSIS, ALSMEDE OVER DE RELATIE VAN DIT ZIEKTEBEELD TOT ESSENTIËLE PARAPROTEÏNEMIE	3
— Histofysiologie en regulatie van de humorale immuniteitsreactie	3
— Fysiologische factoren die kunnen bijdragen tot het ontstaan van paraproteïnemie	11
— Pathologische factoren die kunnen bijdragen tot het ontstaan van paraproteïnemie	17
— Neoplasie van plasmacellen	29
<i>Hoofdstuk II</i>	
GENETISCHE ASPECTEN VAN DE HUMORALE IMMUNITEITS- REACTIE	43
<i>Hoofdstuk III</i>	
FAMILIAIR VOORKOMEN VAN MYELOMATOSIS	56
<i>Hoofdstuk IV</i>	
BESPREKING VAN DE PATIËNTEN	67
<i>Hoofdstuk V</i>	
HET FAMILIE-ONDERZOEK	89
<i>Hoofdstuk VI</i>	
OVER DE INDIVIDUELE ANTIGENE SPECIFICITEIT VAN PARA- PROTEÏNEN IN FAMILIES	113
SAMENVATTING	127
SUMMARY	132
BIJLAGE: Ziektegeschiedenissen	136
Tabel A. Immuunglobulinespiegels van eerste graads familie- leden van patiënten met myelomatosis	185
Tabel B. Immuunglobuline-allotypen van patiënten met myelomatosis en van hun eerste graads familieleden	191
Tabel C. Leucocytenantigenen en bloedgroepen van patiënten met myelomatosis en van hun eerste graads familie- leden	198
Tabel D. Mortaliteit ten gevolge van multipel myeloom (I.C.D. 1965: nr 203)	203
LITERATUURLIJST	204

In compiling his book about these people, Brother Juniper seemed to be pursued by the fear that in omitting the slightest detail he might lose some guiding hint. The longer he worked the more he felt that he was stumbling about among great dim intimations. He was for ever being cheated by details that looked as though they were significant if only he could find their setting. So he put everything down on the notion perhaps that if he (or a keener head) re-read the book twenty times, the countless facts would suddenly start to move, to assemble, and to betray their secret.

Uit: Thornton Wilder, *The Bridge of San Luis Rey*.

INLEIDING

In hoeverre hereditaire factoren van belang zijn bij het ontstaan van multipel myeloom dient nader vastgesteld te worden.

Enno Mandema 1956

However, no systematic family survey has been performed in multiple myeloma and such a study seems warranted.

Maxime Seligmann 1967

Myelomatosis is de verzamelnaam voor de verschillende vormen van plasmacellenneoplasie bij de mens, waarbij het skelet wordt aangetast. Vaak wordt deze ziekte genoemd naar de Praagse arts Otto Kahler, die in 1889 in een publicatie wees op de samenhang tussen de met bottumoren gepaard gaande vorm van osteomalacie en de door William McIntire en Henry Bence Jones beschreven albuminurie (Mandema 1956, Snapper 1971). Al naar gelang de wijze van skeletaantasting spreekt men van multipel myeloom, diffuse myelomatosis en solitair plasmocytoom. In de meeste gevallen echter komen deze afwijkingen gelijktijdig of in opeenvolging bij eenzelfde patiënt voor. Vaak worden ook extramedullaire localisaties van deze tumor aangetroffen. Met het toenemen van de kennis omtrent aard en voorkomen van de bij deze ziekte waargenomen eiwitafwijkingen werd de behoefte gevoeld het ziektebeeld myelomatosis te rangschikken onder termen als monoklonale gammopathie (Waldenström 1961), plasmaceldyscrasie (Osserman 1968) en para-immunoglobulinopathie (Engle 1969).

Directe aanleiding tot het onderzoek dat uiteindelijk tot het schrijven van deze dissertatie voerde, waren de bevindingen van Seligmann (1967) en Kalff (1969). Uit hun onderzoekingen werd het waarschijnlijk dat familiale invloeden van belang waren bij het ontstaan van de nauw aan myelomatosis verwante primaire macroglobulinemie (Waldenström 1944). Een vergelijkbaar onderzoek bij myelomatosis te verrichten leek de moeite waard en uitvoerbaar. De immunochemische technologie was ver genoeg voortgeschreden om nauwkeurige meting van immuunglobulinespiegels in het serum op grote schaal mogelijk te maken. Kwantitatieve meting van de subklassen der immuunglobulinen (M. van der Giessen 1974) lag

helaas niet binnen ons bereik. Scheen de opzet van het onderzoek in eerste instantie vrij eenvoudig, met het vorderen ervan werden de problemen en vragen die eraan vast zaten allengs duidelijker. Dit mag echter als inherent aan het bewerken van een dissertatie beschouwd worden.

In ons eerste hoofdstuk hebben wij een beschouwing gewijd aan de pathogenese en de betekenis van het verschijnsel paraproteïnemie. Door de ruime schaal waarop tegenwoordig elektroforetisch onderzoek van serum wordt verricht is gebleken dat paraproteïnemie niet meer als pathognomonisch voor myelomatosis of macroglobulinemie beschouwd kan worden. Het gebruik van adjectieven als benigne, symptomatisch, reactief, secundair, idiopathisch, essentieel en cryptogeen heeft de hierdoor ontstane verwarring nog vergroot. Dit is dan ook de reden dat wij wat uitvoeriger op de pathogenese van dit verschijnsel zijn ingegaan. Wij hebben daarbij gepoogd een gemeenschappelijke noemer af te bakenen die het ons mogelijk zou maken er ook genetische factoren bij te betrekken. Het tweede hoofdstuk over de genetica van de humorale immunitetsreactie sluit daarop aan. In hoofdstuk III hebben wij aandacht geschonken aan de literatuurgegevens die betrekking hebben op het familiair voorkomen van myelomatosis. Een beschrijving van de ziektegeschiedenissen van de patiënten met myelomatosis, van wie wij bij dit familieonderzoek zijn uitgegaan, vindt men in de Bijlage, het daarop aansluitende commentaar in hoofdstuk IV. De hoofdstukken V en VI geven de resultaten van het familieonderzoek weer en het daaruit voortvloeiende onderzoek met betrekking tot de individuele antigene specificiteit van paraproteïnen.

Hoofdstuk 1

The more one studies myelomatosis
the more wary one becomes of
dogmatic statements about it.

Innes en Newall (1961)

BESCHOUWINGEN OMTRENT DE ETIOLOGIE EN PATHOGENESE VAN MYELOMATOSIS, ALSMEDE OVER DE RELATIE VAN DIT ZIEKTEBEELD TOT ESSENTIËLE PARAPROTEÏNEMIE

Immuunglobulinen (Heremans 1959) hebben weliswaar veel gemeenschappelijke eigenschappen, zoals een overeenkomstige structuur en het vermogen tot specifieke binding aan lichaamsvreemde stoffen, toch vormen zij onderling een sterk heterogene groep eiwitten. Bij elektroforese komt dit tot uiting in de grote variatie in loopsnelheid welke zich uitstrekt van het alpha-2 tot en met het gamma-gebied. In de menselijke pathologie zijn, naast diffuse verhogingen en in mindere mate verlagingen, het voorkomen van sterke verhogingen van eiwitten met eenzelfde elektroforetische loopsnelheid niet zeldzaam. In de meeste gevallen (Zawadski 1970, 1972) berust dit op een sterke verhoging van identieke immuunglobulinemoleculen en spreekt men van een paraproteïne of M-component. Zij worden geproduceerd door een kolonie identieke immuunglobuline producerende cellen. Een dergelijke monoklonale proliferatie van immuunglobuline producerende cellen kan uiting zijn van fysiologische hyperplasie dan wel van benigne of maligne neoplasie. In de klinische situatie, zo de eerste categorie zich al herkennen laat, is er een continue variatie en progressie van fysiologische hyperplasie via benigne naar maligne neoplasie, waarbij het onderscheid vaak moeilijk is. Exponenten van maligne neoplasie zijn myelomatosis en macroglobulinemie van Waldenström.

Histofysiologie en Regulatie van de Humorale Immuniteitsreactie.

Het systeem van immuunglobuline producerende cellen in het lichaam vormt een onderdeel van het lymfoïde systeem (Keuning 1972) dat, in nauwe samenwerking met het mononucleaire fagocyten systeem (Van Furth 1972), in staat is tot specifieke afweer tegen agentia, die als lichaamsvreemd herkend worden en als zodanig de integriteit van

het organisme verstoren. Dit resulteert bij hernieuwd contact in een toestand van anders reageren, ook wel allergie of immuniteit genoemd. Stoffen die in staat zijn tot het opwekken van een immuniteitsreactie, immunogene stoffen of immunogenen, hebben lichaamsvreemde moleculaire configuraties of antigenen determinanten die men in principe kan verdelen in haptenen en dragers en die beide bepalend zijn voor de door deze stoffen opgewekte immuniteitsreacties. De benaming antigeen wordt vaak zonder veel onderscheid gebruikt voor al deze begrippen.

Veel van wat tot nu toe bekend is over het functioneren van het lymfoïde systeem is in overeenstemming met de *clonal selection* theorie van Burnet (1959), die postuleert dat lymfoïde cellen, vóór contact met immunogeen, op willekeurige wijze differentiëren tot antigeen-gevoelige ofwel immuuncompetente cellen, die slechts in staat zijn tot optimaal reageren met één specifieke antigenen configuratie. Het antigeen selecteert, onder de grote verscheidenheid van immuuncompetente cellen, zijn complementaire lymfocyten. Deze subpopulatie lymfoïde cellen is weer heterogeen met betrekking tot de affiniteit ten opzichte van bepaalde antigenen configuraties van dat antigeen (Siskind 1969). Contact met antigeen resulteert in transformatie, proliferatie en differentiatie van deze door antigeen geselecteerde lymfocyten waardoor uiteindelijk een kolonie identieke immuunreactieve cellen ontstaat, hetzij plasmacellen dan wel immuunlymfocyten. Gebleken is dat de meeste immuuncompetente voorlopers van antistofvormende cellen op hun celmembraan antistoffen hebben, die als specifieke antigeenreceptor functioneren en die immunochemisch zowel als functioneel identiek zijn aan de antistoffen die door dezelfde cel en zijn nakomelingen (kolonie) geproduceerd worden (Greaves 1971, Pernis 1971). Dergelijke antigeen gevoelige lymfocyten synthetiseren dus receptorantistoffen die, evenals de immuunglobulinen van de daaruit ontstane plasmacellenkolonies, volledig homogeen zijn. Over de aard van de specifieke antigeenreceptoren op de membraan van de lymfocyten, die verantwoordelijk zijn voor de specifieke cellulaire immuniteit, bestaat nog geen zekerheid (Greaves 1971).

* Lymfocyten ontstaan tijdens de ontogenese uit hemopoëtische stamcellen, die het eerst worden aangetroffen in de bloedeilandjes van de

dooierzak en tijdens de embryonale ontwikkeling via lever en milt migreren naar het beenmerg (Metcalf 1971). Hierbij treedt tevens een differentiatie op van embryonale stamcel naar volwassen stamcel, hetgeen tot uiting komt in een afname van de grootte en van de proliferatiecapaciteit (Haskill 1970, Kubanek 1969). Het stamcellencompartiment in het beenmerg is vermoedelijk opgebouwd uit pluripotente en gedifferentieerde stamcellen. Evenals de beenmerglymphopoëse, waaruit de voorlopers van immuuncompetente lymfocyten afkomstig zijn, wordt dit stamcellencompartiment vermoedelijk gekenmerkt door snelle turn-over en ineffektieve rijping, wat tot uiting komt in korte overleving van geproduceerde cellen en waarbij re-utilisatie optreedt van afbraakprodukten via de *salvage pathway* (Cradock 1971). Kritisch voor de differentiatie van de stamcel is het *micro-environment* waarheen de stamcel migreert en de invloed van humorale factoren (lymfopoëetine) (Metcalf 1971). Terwijl de functionele differentiatie van de erythrocytaire, thrombocytaire en granulocytaire reeks voor het grootste deel in het beenmerg plaatsvindt, gebeurt dit voor de lymfocytaire reeks en mononucleaire fagocyten voornamelijk extramedullair (Van Furth 1972).

Het lymfoïde systeem is, functioneel gezien, een dichotomie van enerzijds lymfocyten betrokken bij specifiek cellulaire immuniteitsreacties, zoals „delayed-type” allergie, „graft versus host” reacties en transplantaatafstoting, en anderzijds van antistofvormende cellen, respectievelijk aangeduid als T- en B-lymfocyten (Keuning 1972). Dit systeem is opgebouwd uit primaire en secundaire lymfoïde organen. Primaire lymfoïde organen, zoals de thymus voor T-lymfocyten en, bij vogels, de Bursa van Fabricius voor B-lymfocyten, spelen een belangrijke rol in de differentiatie van voorlopercellen uit het beenmerg tot immuuncompetente lymfocyten. Evenals de lymfopoëse in het beenmerg wordt de lymfocytenproliferatie in de thymus gekenmerkt door een hoge graad van ineffectiviteit en verspilling van cellen. Het equivalent voor de Bursa van Fabricius bij zoogdieren en de mens is tot nu toe een enigma. Nieuwenhuis (1972) schreef deze functie bij het konijn toe aan de follikelcentrumreactie, die eveneens gekenmerkt wordt door een hoge graad van ineffektieve lymfopoëse. De secundaire lymfoïde organen vormen een uitgebreid *antigen handling system* (Nossal 1971a), opgebouwd uit reticulair cellen, mo-

nonnucleaire fagocyten en lymfocyten, strategisch geplaatst langs slijmvliezen (tonsillen, platen van Peyer, appendix en solitaire follikels), in lymfebanen (lymfeklieren) en in de bloedbaan (milt). Ook het beenmerg, weliswaar niet aangeduid als secundair lymfoïd orgaan, heeft bij de mens een belangrijke perifere immunologische functie, tenminste met betrekking tot de antistofsynthese (Miller 1968), alhoewel het niet noemenswaard kan reageren op immunogene prikkels (McMillan 1972).

De dichotomie van het lymfoïde systeem wordt teruggevonden in de fysiologie van de perifere lymfoïde organen waarin men thymus-afhankelijke en thymus-onafhankelijke gebieden kan onderscheiden, waar zich respectievelijk de specifiek cellulaire reacties en de plasma-cellulaire- en follikelcentrumreacties afspelen. De thymus-afhankelijke gebieden worden gevormd door de paracorticale lymfocytenvelden, met de karakteristieke epitheloïd venulen. Men vindt ze in lymfeklieren en in het lymfoïde weefsel langs het maagdarmkanaal. In de milt wordt het thymus-afhankelijke gebied gevormd door de periarteriële lymfocytenscheden (P.A.L.S.). De thymus-onafhankelijke gebieden zijn het meest duidelijk te onderscheiden in de lymfeklieren. Zij worden gevormd door, uit kleine lymfocyten bestaande, follikelrandzones rond primaire en secundaire follikels in de buitenste schors. In de milt zijn het de excentrisch van de P.A.L.S. gelegen follikels, eveneens omgeven door follikelrandzones (Keuning en Van den Broek 1968, Veldman 1970).

Elke immuniteitsreactie waarmee het lichaam reageert op het haar binnendringende immunogeen is, afhankelijk van aard, dosering als wel toegangsweg van dit immunogeen, een in wisselende mate samengestelde reactie van mononucleaire fagocyten, T-lymfocyten, B-lymfocyten met als „final common pathway” de activatie van niet specifieke afweermechanismen, zoals het complement systeem en de fagolysosomen van geopsoniseerde macrofagen (Coombs 1968). Op cellulair niveau leidt niet elk contact met immunogeen tot inductie van antistofsynthese: afhankelijk van aard, dosis en toegangsweg van het immunogeen kan eveneens irreversibele remming van de specifieke reactiviteit van B-cellen optreden, of heeft in het geheel geen reactie plaats (Katz 1972).

De humorale reactie als onderdeel van de immuniteitsreactie, is een

B-celfunctie. Immuuncompetente B-cellen in de follikelrandzones gaan na contact met antigeen, na een variabele inductieperiode, waarin reeds antistofvorming plaatsvindt (Fahey 1971), transformeren, prolifereren en differentiëren, hetgeen resulteert in een plasmocellulaire reactie (Veldman 1970, Keuning 1972). Plasmablasten en plasmacellen migreren via paracorticale velden, mergstrengen, efferente lymfe en bloedbaan waarschijnlijk naar andere lymfoïde organen, lever, longen maar vooral naar het beenmerg, dat bij de mens veruit de grootste bijdrage levert aan de totale antistofproductie in het lichaam (Miller 1968, McMillan 1972).

De dragerspecifieke T-cellen hebben een belangrijke regulerende invloed op de functie van de B-cellen (Katz 1972). Door specifieke reactie met de drager-determinant van het immunogeen, nemen T-cellen via mononucleaire fagocyten (Feldman 1972) deel aan de efficiënte presentatie van haptene determinanten aan immuuncompetente B-cellen. Vermoedelijk worden hierbij tevens kortlevende niet specifieke mediators geproduceerd, die bevorderend werken op de transformatie, proliferatie en differentiatie van B-cellen. T-cellen dragen daardoor bij tot effectieve selectieve druk van het immunogeen op prolifererende B-cellen kolonies, wat resulteert in antistofproductie van grotere affiniteit. Productie van niet-specifieke stimulerende mediators ligt vermoedelijk tevens ten grondslag aan het allogeneïsch effect, de versterking van antistofreacties tijdens „graft versus host” reacties en bij niet specifieke T-cellen stimulatie door plantaardige mitogenen (Katz 1972). Tevens blijken specifiek geactiveerde T-cellen in een prolifererende B-cellen kolonie de verschuiving van IgM- naar IgG- of IgA-productie te katalyseren. Voor effectief functioneren beschikt het lymfoïde systeem over een aantal terugkoppelingsmechanismen die een belangrijke regulerende invloed hebben op de humorale immuniteitsreactie, waarbij de basis gevormd wordt door intensieve recirculatie van T- en B-lymfocyten (Nossal 1971a).

Het mononucleaire fagocytenstelsel beschermt enerzijds tegen paralyse van het specifiek reagerende lymfoïde systeem door pinocytose en fagocytose van de grootste hoeveelheid immunogeen welke het lichaam binnendringt. Anderzijds draagt zij, samen met dendritische follikelcellen, bij tot een antigeenconcentratieproces, waarbij antigene determinanten mogelijk efficiënter aan B- en T-cellen worden aangeboden, terwijl zij, mogelijk door productie van niet-

specifieke factoren, ook weer bevorderend zouden werken op de transformatie, proliferatie en differentiatie van B-cellen (Claman 1972).

Het samenwerkingsverband van mononucleaire fagocyten, drager-specifieke T-cellen en hapteen-specifieke B-cellen komt in vitro tot uiting in de vorming van een „cellcluster”, waarvan de antigeen presenterende „adherent cell” de kern uitmaakt. Deze zou circulerende T-cellen opvangen, die receptoren bezitten met onderling grotere kruisreactiviteit dan die van B-cellen (Rajewski 1971). Deze T-cellen op hun beurt vertonen kolonievorming en presenteren via de drager het antigeen aan circulerende B-cellen hetgeen resulteert in schaalvergroting van het antigeen presenterend oppervlak (Claman 1972). Anderen postuleren in dit verband een, door T-cellen geproduceerd, kortlevend drager-specifiek immuunglobuline IgT (Cohn 1971) of IgX (Feldman 1972), waarbij het IgT-immunogeen complex het inducerend signaal geeft aan de B-cellen.

De follikelcentrumreactie welke op immunogeen-toediening pas na enkele dagen start bevordert met zijn ineffektieve lymfopoëse grotere diversiteit in en schaalvergroting van het arsenaal immuuncompetente B-cellen. Voor deze follikelcentrumreactie is waarschijnlijk de aanwezigheid van specifieke (ook wel kruisreagerende) antistoffen noodzakelijk (Nossal 1971a). De uit de follikelcentrumreactie komende B-cellen verhuizen naar follikelrandzones elders in het lichaam of nemen direct deel aan de plasmocellulaire reactie ter plaatse (Nieuwenhuis 1969, 1971). De follikelcentrumreactie vormt wellicht de basis voor de somatische hypermutatie van V-genen (zie hoofdstuk II) en draagt zodoende bij aan de rijping van de antistofreactie. Mogelijk worden er in de follikelcentra ook B-cellen gevormd met willekeurige, niet op het inducerend immunogeen gerichte, receptor-specificiteiten, zoals Nieuwenhuis (1972) postuleerde.

Door welke invloeden (antigeen of T-cel) individuele immuuncompetente T- of B-cellen differentiëren tot „memory” of immuunreactieve eindcellen is niet duidelijk. De prolifererende kloon zal waarschijnlijk meer of minder asymmetrisch en irreversibel differentiëren tot plasmacellen. Bij afwezigheid van antigeen zullen resterende blasten transformeren tot lymfocyten met de functie van memory-cellen (Sterzl 1966). Het is waarschijnlijk dat IgM-vormende voorlopercellen na antigene stimulatie een vast aantal celdelingen ondergaan en

de antigeendosis het aantal aangesproken voorlopercellen bepaalt (Keuning 1967, Van den Broek 1971).

Voor de antistofreactie tegen de meeste antigenen is coöperatie tussen T- en B-cellen noodzakelijk. Dit heeft ook consequenties voor het tegenovergestelde hiervan, de specifieke immunologische areactiviteit of tolerantie. In principe echter is, bijvoorbeeld voor thymus-onafhankelijke antigenen inductie van specifieke humorale areactiviteit ook mogelijk zonder dat T-cellen hierbij betrokken zijn (Nossal 1971b). Voor immunogenen, waarvoor celcoöperatie noodzakelijk is, geldt dat een individu tolerant is wanneer T- of B-cellen de specifieke immunologische areactiviteit ten opzichte van dat antigeen manifesteren. Daar tolerantie optreedt in lage en hoge doseringen van immunogenen wordt gesproken van *low-zone* en *high-zone* tolerantie. De laatste vorm berust in ieder geval op B- en mogelijk op T-cel tolerantie (Weigle 1971). B-cel tolerantie is slechts moeizaam tot stand te brengen en veelal van korte duur. „Low-zone” tolerantie werd tot voor kort geacht alleen op specifieke T-cellen areactiviteit te berusten (Allison 1973). Bij uitschakeling van het dragereffect is „low-zone” tolerantie echter ook voor B-cellen mogelijk gebleken (Taussig 1973). Gesuggereerd is dat het tolerogene of immunogene signaal in de immuuncompetente cel enerzijds bepaald wordt door de dichtheid van antigene determinanten per eenheid celoppervlak, anderzijds mogelijk door het differentiatiestadium waarin de lymfocyt verkeert (Nossal 1971b). Op het niveau van het organisme als geheel is de mate van immunologische reactiviteit ten opzichte van een bepaald immunogeen de resultante van het totaal aantal voor dit antigeen gevoelige immuuncompetente cellen dat geïnduceerd wordt tot specifiek immunologische reactiviteit en areactiviteit. Indien door contact met een bepaald immunogeen het aantal specifieke reactieve cellen is toegenomen spreekt men van immuniteit, is het verminderd van tolerantie (Nossal 1971a).

De regulatie van een eenmaal geïnduceerde humorale immuniteitsreactie is eveneens een complex gebeuren. Het aantal antigeen-gevoelige immuuncompetente B-cellen is een functie van de dosis van het toegediende immunogeen en de affiniteit van circulerende antistoffen en antigeenreceptoren op de verschillende immuuncompetente B-cellen (Siskind 1969). Differentiatie tot plasmablasten en plasmacellen

gaat gepaard met afname van de proliferatiecapaciteit en is een anti-geen-onafhankelijke, irreversibel en doodlopend proces. Of hierbij niet-specifieke humorale factoren een rol spelen, zoals chälonen bij de evenwichtige differentiatie van plaveiselcelepitheel van de huid, is nog de vraag. Suggestief in dit verband is de waarneming van Saunders en Wilder (1971). Deze auteurs namen bij een plasmaceltumor in vitro een steeds terugkerende synchrone asymetrische rijpingscyclus waar. Na 8-10 verdubbelingen stierven 99% van de cellen terwijl enkele progenitorcellen overbleven die de cyclus opnieuw inzetten.

Het belangrijkste terugkoppelingsmechanisme van de door immunogeen geïnduceerde humorale immuniteitsreactie verloopt via opgewekte specifieke antistoffen; een regulatie met een latentietijd en overadaptatie, als gevolg van de antigeen-ongevoelige suicidale differentiatie tot plasmacellen (Bystryń 1971). Deze specifieke terugkoppeling is een functie van het $F(ab')_2$ -fragment van het immuunglobulinemolecuul en heeft een perifere en centrale component. De perifere component verloopt via het wegvangen of lyseren van het hele immunogeen door specifieke interactie met het $F(ab')_2$ -gedeelte, waarbij het Fc-gedeelte van het immuunglobulinemolecuul van belang is voor binding aan macrofagen en activering van complement. De centrale component berust op inductie van specifieke immunologische areactiviteit in immuuncompetente B-cellen door antigeen-antistof-complexen van een bepaalde optimale antigeen-antistof verhouding (Schwartz 1971). Op dit door het antigeen specifiek gestuurde terugkoppelingsmechanisme berust *de rijping van de humorale immuniteitsreactie* (Siskind 1969).

De keuze van klassen en subklassen bij de antistofproductie ten opzichte van een bepaald immunogeen zal mede bepaald worden door die biologische functie van het immuunglobuline waardoor het organisme zich op de meest efficiënte wijze van dat bepaalde immunogeen kan ontdoen. Alleen voor IgG bestaat er een niet-specifieke regulatie van het katabolisme afhankelijk van de serumconcentratie (Waldmann 1969). Welke rol o.a. het door Mowbray beschreven immuunsuppressieve α_2 -globuline speelt verdient nader onderzoek (Soothill 1968). Tenslotte wordt heel het functioneren van het lymfoïde systeem en zo de humorale immuniteitsreactie beïnvloed door de genetische constitutie van het individu, zijn leeftijd en zijn algemene lichamelijke toestand (Coombs 1968).

Fysiologische Factoren die kunnen bijdragen tot het Ontstaan van Paraproteïnemie

Specifieke antistoffen, indien geïsoleerd, vertonen meestentijds een grote mate van heterogeniteit. Dit komt tot uiting in de variatie in antigene eigenschappen (zie hoofdstuk II) en electroforetische loop-snelheid. Ook bij onderzoek van de aminozuurvolgorde, als wel met betrekking tot affiniteit en grootte van de antigeenbindingsplaats wordt dit gevonden (Haber 1968). Tijdens het verloop van de immuniteitsreactie is deze heterogeniteit aan verandering onderhevig, door Siskind en Benacerraf betiteld als *maturation of the immune response* (Siskind 1969). Dit beschrijft het micro-evolutionaire proces waarbij prolifererende lymfocytenpopulaties en de door deze cellen gesecerneerde, circulerende antistoffen, wedijveren om antigeen, waarvan de concentratie absoluut of relatief afneemt. Hierbij worden cellen met grotere affiniteit bij voorkeur en intensiever gestimuleerd. In de samenstelling van de door het antigeen geselecteerde subpopulatie antigeen-gevoelige cellen (Kabat 1967, Pressman 1970) treedt met verloop van tijd een verandering op. In de aanvankelijk symmetrisch verdeelde heterogene antistofpopulatie met gemiddeld lage affiniteit treedt een verschuiving op naar antistoffen met hoge affiniteit en beperkte heterogeniteit. Antistoffen met lage affiniteit blijven echter aanwezig en na het hoogtepunt van de immuniteitsreactie resteert een bimodale distributie van antistoffen met hoge en lage affiniteit (Werblin 1972, Macario 1973).

De diversiteit van specifieke antistoffen is aan genetische variatie onderhevig (Pressman 1970, Eichmann 1971) en als zodanig een kwaliteit van het immunologisch apparaat, waarvoor tijdens de evolutie positieve selectie zal hebben bestaan. Dat ook de structuur van het immunogeen echter, naast andere factoren, in grote mate verantwoordelijk is voor de waargenomen diversiteit onder specifieke antistoffen, werd reeds lang vermoed. Algemeen kan worden gesteld dat de kwaliteit en kwantiteit der antigene determinanten mede bepalend zullen zijn voor de immunogeniciteit van antigene macromoleculen als geheel en voor het type - humoraal, cellulair of beide - van de opgewekte immuniteitsreacties (Mulder 1972).

In het begin van de jaren zestig ontdekte Kunkel dat bepaalde menselijke antistoffen individuele antigene specificiteit bezaten, een

eigenschap, die tot dan toe alleen aan paraproteïnen was toegeschreven. Deze antistoffen waren gericht tegen polysacchariden zoals bloedgroepsstoffen, dextraan en polyfructose (Kunkel 1963). Kenmerkend was de beperkte heterogeniteit en soms homogeniteit van deze 7S-antipolysaccharide antistoffen. Omstreeks die tijd beschreef Oudin ditzelfde fenomeen eveneens voor antisalmonella-antistoffen en gaf hieraan de benaming idiotypie (Oudin 1966). Hierdoor gestimuleerd slaagde men er in bij konijnen relatief grote hoeveelheden homogene IgG-antistoffen op te wekken tegen kapselpolysacchariden van pneumococci (Haber 1971) en streptococci (Krause 1970). Ook met kapselpolysacchariden van meningococci en teichoïnezuuren van staphylococci waren in proefdieren homogene antistoffen op te wekken (Krause 1970). Deze polysacchariden zijn polymeren, die lange ketens vormen waarop regelmatig eenzelfde immunogene suiker voorkomt (Lehninger 1970). Pogingen om homogene antistoffen op te wekken tegen relatief eenvoudige antigenen, zoals het „loop-peptide” van lysozyme (Sela 1971), het carboxy-eindstandige gedeelte van myoglobuline, het octapeptide angiotensine gekoppeld aan poly-L-lysine en het tabaksmozaïekvirus, slaagden slechts ten dele (Haber 1968). Vaak werden antistoffen verkregen die slechts homogeen waren met betrekking tot enkele maar nooit alle criteria die de heterogeniteit van specifieke antistoffen beschrijven (zie blz. 11). Bovendien waren de opgewekte hoeveelheden doorgaans laag. De ingewikkeldheid van deze problematiek wordt geïllustreerd door sommige antipneumococci-polysaccharide-antistoffen, die slechts homogeen zijn qua affiniteit maar elektroforetisch en dus structureel heterogeen (Pincus 1968). En indien ze uniforme affiniteiten ten opzichte van homologe antigenen vertonen, dan blijken ze nog heterogeen te zijn in hun binding met kruisreagerende antigenen (Pappenheimer Jr. 1968).

Teneinde de aard van de *relatie tussen immunogene complexiteit en heterogeniteit van antistofreacties* vast te stellen vergeleken Richards e.a. (1969) antistofreacties van konijnen gericht tegen dinitrofenyl(DNP)-haptenen gekoppeld aan dragermoleculen die, in meer of mindere mate, regelmatig waren opgebouwd: rundergammaglobuline, een polymeer van alternerend D- en L-alanine en een minder geordende N-carboxyanhydride polymeer van dezelfde samenstelling. Uit dit onderzoek bleek dat toename van orde en regelmaat in de structuur van het dragermolecuul rond het hapteen resulteerde in

antistofreacties van beperkte heterogeniteit, tenminste voorzover het antigeenbinding betrof. Voorts viel het op dat, onafhankelijk van de dosis van het regelmatig opgebouwde antigeen zowel vroeg als laat tijdens deze antistofreacties hoge bindingsconstanten werden gevonden. Dit verschijnsel, dat ook bij antistofreacties tegen polysacchariden wordt aangetroffen zou volgens de auteurs kunnen berusten op snelle rijping van de antistofreactie door vertraagde afbraak van antigeen door macrofagen. Hierdoor zouden slechts beperkte hoeveelheden effectief immunogeen beschikbaar komen, met als gevolg dat de selectiedruk op de antistofvormende voorlopercellen groter is. Wellicht wordt de selectiemogelijkheid voor dit soort antigenen beperkt door geringe heterogeniteit onder laatstgenoemde cellen (Paul 1969, Baker 1971c). Hoffman (1971) vond bij meer dan de helft van tegen het hapteen para-azobenzoaat gehyperimmuniseerde konijnen IgG-antistoffen met beperkte heterogeniteit. Hyperimmunisatie van konijnen met (DNP)₂-gramicidine-S, al of niet vooraf gesensibiliseerd met 2,4-dinitrofluorobenzeen, resulteerde in - in het isoelectrisch spectrum en wat betreft de heterogeniteitsindex voor de affiniteit - homogene antistofreacties welke tenminste 10 maanden konden worden gehandhaafd (Montgomery 1972). In deze experimenten kon het ontstaan van een kolonie maligne cellen worden uitgesloten gezien het feit dat deze antistofreacties verdwenen als de toediening van het antigeen werd gestaakt. Dit was ook het geval bij de hierboven beschreven homogene antistofreacties tegen bacteriële polysacchariden. Het (DNP)₂-gramicidine-S bezit een stabiele cyclische structuur waarbij de twee dinitrofenyl haptenen door identieke moleculaire conformaties van de drager worden omgeven, een opbouw welke ook de regelmatig opgebouwde polymeer van Richards bezit. Deze structuur wordt eveneens teruggevonden bij bacteriële polysacchariden en andere polymere antigenen. Al deze unideterminante antigenen gedragen zich alsof zij slechts één antigene determinant bezitten. Zij onderscheiden zich echter weer van geïsoleerde antigene determinanten die zich weliswaar kunnen binden aan een antigeengevoelige cel, maar deze niet kunnen prikkelen tot transformatie, proliferatie en antistofvorming (Cohn 1971, Feldmann 1972).

Is dus voor het ontstaan van beperkte en homogene antistofreacties, naast de genetische constitutie van het individu ook de structuur van het antigeen bepalend, tevens zal men mogen verwachten, dat ook

andere factoren die de mate van immunigeniciteit bepalen van betekenis zijn. Hieronder vallen de wijze van immunisatie, het voorafgaand contact met antigeen, de leeftijd van het geïmmuniseerde individu, als wel het metabolisme van het immunogeen in de gastheer (Humphrey 1970, Krause 1970, Haber 1971). De mate waarin al deze en wellicht nog andere onbekende factoren, in onderlinge wisselwerking, het incidentele ontstaan van homogene antistoffen veroorzaken, is zeker nog niet geheel opgehelderd. De *antistofproductie kort na toediening van een relatief lage dosis* dinitrofenyl gekoppeld aan rundergammaglobuline vertoont een beperkte heterogeniteit welke echter bij herhaalde immunisatie met dezelfde dosis in secundaire of tertiaire reactie verdwijnt en plaats maakt voor toenemende heterogeniteit (Eisen 1964, 1967). *Neonatale* konijnen vormen vaker dan volwassen dieren op immunisatie met (DNP)₉-rundergammaglobuline antistoffen van beperkte heterogeniteit (Montgomery 1970). Vermoedelijk berust dit op een nog niet volledig ontwikkeld lymfoïde systeem. Hetzelfde zal men wellicht mogen verwachten als dit systeem involueert op *oudere leeftijd*.

Voor het ontstaan van homogene antistoffen tegen bacteriële polysacchariden is meestal *hyperimmunisatie* noodzakelijk (Krause 1970, Kimball 1971, 1972). Deze hyperimmunisatie van konijnen is alleen mogelijk wanneer het polysaccharide wordt toegediend als vaccin, gebonden aan de desbetreffende bacterie (Krause 1970). Immunisatie met gezuiverd polysaccharide resulteert snel in specifieke immunologische areactiviteit. De reden waarom juist bij hyperimmunisatie homogene, dus monoklonale antistoffen, optreden, berust waarschijnlijk op het feit dat tijdens de immuniteitsreactie het immunogeen zich bij voorkeur aan cellen met hoge affiniteit zal binden en deze zal aanzetten tot proliferatie en antistofvorming. Zodoende gaan celkolonies met hoge affiniteit domineren over celkolonies met lagere affiniteit (Hoffman 1971, Askonas 1972). Het optreden van homogene antistofcomponenten bij hypergammaglobulinemie zoals beschreven voor de ziekte van „aleutian mink” (Porter 1965), is waarschijnlijk direct vergelijkbaar met het, in het bovenstaande beschreven model van konijnen, gehyperimmuniseerd met pneumococcal vaccin. Bij deze experimenten gaven homogene antistoffen, die in hoge concentratie aanwezig waren, soms aanleiding tot veranderingen die bij het klinische beeld van myelomatosis en macroglobulinemie behoren, zoals

stollingsstoornissen, verhoogde BSE, gestegen serumviscositeit en uitgebreide infiltratie van plasmacellen in het beenmerg, veranderingen, welke na het stoppen van de immunisatie geheel reversibel bleken (Kimball 1971).

Een andere mogelijkheid voor het ontstaan van homogene antistoffen zou *inductie van partiële tolerantie* kunnen zijn. Het onderzoek van Kimball (1972), die konijnen hyperimmuniseerde met geformaliniseerde type III pneumococcen, waarbij het verschijnen van homogene antistofcomponenten meestentijds gepaard ging met toename van affiniteit, maakt dit echter onwaarschijnlijk. In dit geval zou men juist antistoffen met lage affiniteit verwachten (Werblin 1972). Die keren dat homogene antistoffen met lagere affiniteit laat tijdens de immunisatie verschenen kon dit worden toegeschreven aan uitputting en afsterven van eerder gevormde celkolonies met hoge affiniteit (Williamson 1972). Toch zou inductie van partiële immunologische paralyse in enkele gevallen een rol kunnen spelen bij het ontstaan van homogene antistoffen. Dit bleek uit het feit dat een konijn van Kimball (1971, 1972) weinig rijping van de immuniteitsreactie tegen pneumococcen type III vaccin vertoonde - met optreden van multiële homogene antistoffen - nadat het dier tevoren gedeeltelijk tolerant gemaakt was met gezuiverd type III pneumococcenpolysaccharide, S₃.

Ook het *antigeenmetabolisme* in de gastheer zal bepalend zijn voor de aard van de antistofproductie en het optreden van homogene antistoffen. Bacteriële polysacchariden, of ze nu als geformaliniseerde bacteriën dan wel gezuiverd worden toegediend, zijn, evenals D-aminozuren, lipopolysacchariden en vinylpolymeren, relatief resistent tegen enzymatische afbraak en blijven diensgevolge zeer lang in de gastheer aanwezig (Britton 1968, Paul 1969, Howard 1972). Konijnen geïmmuniseerd met pneumococcen type III vaccin laten een cyclische variatie in het titerverloop zien (Chen 1973). Deze variatie valt ten dele samen met het uitgroeien van nieuwe antistofvormende celkolonies en het verdwijnen van andere. Deels wordt dit ook waargenomen zonder verandering van het electroforetisch patroon. Het eerste geval is te vergelijken met de groei van bacteriën in een chemostaat, waarbij selectie optreedt voor bepaalde gunstige mutaties (Haber 1971). In het tweede geval hangt deze titervariatie samen met cyclisch optredende negatieve terugkoppeling van antistoffen op hun respectieve

lijke, prolifererende celkolonies. Dit, omdat de gevormde antistoffen een kortere overlevingsduur hebben dan het slecht afbreekbare, steeds opnieuw vrijkomende antigeen (Britton 1968). De karakteristieke antistofvorming tegen pneumococce polysaccharide is wellicht representatief voor de antistofvorming tegen vele andere bacteriële polysacchariden zoals die van *Klebsiella pneumoniae*, streptococci, meningococci en staphylococci. Dit geldt ook voor vele lipopolysacchariden, de somatische antigenen of endotoxinen van gram-negatieve bacteriën en voor andere polymere antigenen zoals bloedgroepsubstanties, dextranen, polyfructose, D-aminozuren en vinylpolymeren. Al deze stoffen zijn in gezuiverde vorm thymus-onafhankelijke antigenen, slecht metaboliseerbaar, voornamelijk IgM-antistoffen opwekkend en bij supra-optimale dosering snel paralyserend. Het zal niet uitgesloten zijn dat ook thymus-afhankelijke antigenen of hun metabolieten mogelijk via partiële tolerantie tot beperkte en homogene antistofvorming aanleiding kunnen geven. In runderserumalbumine is bijvoorbeeld een niet fagocyteerbare tolerogene fractie aangetoond (Frei 1965) en ook de haptene determinant van salmonella flagelline, fragment A, is zonder adjuvans niet immunogeen maar tolerogeen (Nossal 1971a).

Een laatste oorzaak voor homogene antistofreacties vormt het verschijnsel *original antigenic sin* waarmee men het effect aanduidt van voorafgaande immunisatie op de antistofvorming tegen een kruisreagerend antigeen (Siskind 1969). Bij studies met onderling kruisreagerende influenzavirussen ontdekte Webster dat bij dergelijke kruisreacties antistoffen worden gevormd met hoge aviditeit en beperkte heterogeniteit (Fazekas de St. Groth 1966). Eenzelfde fenomeen werd voor haptenen beschreven door Paul (1967). Juist bij de eerder genoemde regelmatig opgebouwde immunogenen, die zich als unideterminante antigenen gedragen, kan men zich voorstellen dat dergelijke kruisreacties in enkele gevallen homogene antistofreacties zullen oproepen. In dit verband is het goed zich te realiseren dat bacteriële polysacchariden, lipopolysacchariden, bloedgroepsubstanties, heterofiele celwandantigenen (Rank 1972) en ubiquitaire polysacchariden van planten onderling uitgebreid kruisreageren (Humphrey 1970). Daarbij komt nog dat het denkbaar is dat dergelijke kruisreacties ook bestaan met histocompatibiliteitsantigenen, hetgeen glycoproteïnen zijn. Met betrekking tot deze kruisreactiviteit is ook

de bevinding van Potter relevant, die 86 myeloomeiwitten van zijn BALB/c muizen onderzocht. Acht er van bonden zich aan fosforylcholine uit polysacchariden van pneumococci en streptococci, ascarisextract, lactobacillus acidophilusantigeen, verschillende schimmels waaronder aspergillus, Proteus morganii en aan erythrocyten waaraan menselijk lipoproteïne was gekoppeld (Potter 1972).

Bij het aftasten van de fysiologische factoren die kunnen leiden tot het ontstaan van homogene of monoklonale antistofreacties zal het duidelijk zijn dat vermoedelijk niet één maar een complex van factoren er toe bijdraagt dat zo nu en dan, als ware het een gelukkig (?) toeval een homogene component in het gammaglobulinespectrum verschijnt, hetgeen in Amerikaanse literatuur wel als „serendipity” betiteld wordt (Haber 1971, Meerlo 1973). Deze zo nu en dan optredende fysiologische hyperplasiën van antistofvormende celkolonies worden in de menselijke pathologie vermoedelijk gevormd door de af en toe waargenomen voorbijgaande paraproteïnemieën (Young 1969).

Pathologische Factoren die kunnen bijdragen tot het Ontstaan van Paraproteïnemie

Uitgaande van het reeds beschreven fysiologische, micro-evolutionaire proces als model voor het ontstaan van monoklonale antistoffen (Siskind en Benacerraf 1969, Heremans 1971), kan men de pathologische invloeden die het ontstaan van paraproteïnen in de hand werken, verdelen in die situaties die aanleiding geven tot langdurige stimulatie van het lymfoïde systeem en die, waarbij op de een of andere manier de heterogeniteit onder antistof-vormende cellen of hun voorstadia beperkt is.

Antigene stimulatie vormt de belangrijkste trofische factor in de uitbouw van het lymfoïde systeem en het antistof-vormende celcompartiment (Metcalf en Moore 1971). Dit brengt met zich mee dat ook antigene stimulatie vermoedelijk een vereiste is voor het ontstaan van plasmacellenneoplasie. Het is niet uitgesloten dat andere bij antistofvorming betrokken celsystemen hierin een belangrijke rol kunnen vervullen. McIntire en Princler (1969) spoten „kiemvrije” en gewone BALB/c muizen intraperitoneaal minerale olie in en namen waar dat zich bij 80% van de eerstgenoemde dieren primitieve lymforeticulaire

neoplasma's ontwikkelden. De niet-kiemvrije groep daarentegen kreeg, zoals verwacht werd, plasmaceltumoren. Ook moet men bij de pathogenese van plasmacellenneoplasie die pathologische processen in zijn overwegingen betrekken, die op niet-specifieke wijze het B-cellen systeem stimuleren. Dit kan gebeuren bij sterke T-cellen stimulatie (bijvoorbeeld het allogeneïsch effect) en door anti-immuunglobuline-antistoffen (Katz en Benacerraf 1972). Gezien de nauwe ontogenetische relatie tussen de verschillende soorten homopoëtische cellen kunnen monoklonale plasmacellenproliferaties in sommige gevallen wellicht onderdeel zijn van intrinsieke myelo- en lymfoproliferatieve processen (Metcalfe en Moore 1971). Tenslotte bestaat de mogelijkheid dat een structureel defect van het eindproduct, in dit geval het immuunglobuline, de oorzaak is van ineffectieve terugkoppeling met als gevolg voortdurende stimulatie van deze immuunglobulinevormende cellen (Lewis 1968, Hobbs 1970, Deutsch 1971, Franklin 1971, Götz 1972).

Bij het beschouwen van de verschillende pathologische factoren welke het ontstaan van paraproteïnemie in de hand kunnen werken is het op grond van leeftijdsverdeling (Streiff 1971), familiair voorkomen (zie hoofdstuk III) en samengaande ziekteprocessen (Isobe 1971) om het even of het resultaat benigne dan wel maligne neoplasie is. Dit te meer daar in een zeker percentage de aanvankelijk benigne vorm overgaat in een maligne proces (Snapper en Kahn 1971, Clauvel 1971). Ook klasse en type van het paraproteïne laat geen bepaalde scheiding toe in pathogenetische factoren hoewel chronische lymfatische leukemie, lymfosarcoom en reticulumcelsarcoom frequenter samengaan met IgM-paraproteïnen dan met paraproteïnen van andere klassen (Hällén 1966, Moore 1970, Stein 1972). Dit zou kunnen samenhangen met de mogelijkheid dat de expressie van het μ -gen minder antigeen afhankelijk is dan die van de γ -, α -, δ - en ϵ -genen.

Er is geen reden om aan te nemen dat het normaal functioneren van het lymfoïde systeem predisponeert tot neoplasie ervan (L. A. Lancet 1970). Meer voor de hand ligt het plasmacellenneoplasie in verband te brengen met een voortdurende, buitensporige en gestoorde afweer van het lichaam tegen slecht te elimineren prikkels. Het is van belang zich te realiseren dat vele pathogene invloeden ook het specifieke afweersysteem van het lichaam niet ongemoeid laten. Van

zowel oncogene als banale virussen is bekend dat zij voor kortere of langere tijd immuundepressie in de gastheer teweeg kunnen brengen (Friedman en Ceglowski 1968). Ook van carcinogene stoffen is dit beschreven (Ball 1966, Dent 1968). Enerzijds dus primair een gebrekkige en/of afwijkende afweerreactie van het lichaam, anderzijds een voortdurende stimulatie door pathogene prikkels zoals tumoren, virussen en andere micro-organismen, die zich, door middel van auxiliaire pathogene factoren dan wel door defecten van anatomische barrières en andere niet-specifieke afweermechanismen, vaste voet in het lichaam van de gastheer hebben verworven (Coombs 1969, Penny 1970). Met uitzondering van die B-cel tumoren die paraproteïnen blijken te produceren, hebben alle andere ziekteprocessen, die soms met paraproteïnemie gepaard gaan, hyperreactiviteit van het immuunglobulinen-vormende celsysteem als gemeenschappelijk kenmerk. Dit komt tot uiting in diffuse hypergammaglobulinemie (Ten Berge 1965, Michaux en Heremans 1968). Dit wordt bijvoorbeeld gevonden bij chronische ontstekingsprocessen, tumoren, bindweefselziekten (Rodnan 1973) en andere meer gelocaliseerde ziekteprocessen waaraan in vele gevallen een afwijkende immuniteitsreactie ten grondslag ligt en die met verschijnselen van auto-immuniteit gepaard gaan (Feltkamp 1971). Een reactieve genese van paraproteïnemie wordt gesuggereerd door het meerdere malen beschreven verdwijnen van paraproteïnen na genezing van een infectie, verwijdering van een tumor of uitschakeling van een allergeen (Hällen 1966, Michaux en Heremans 1968, Young 1969). Ook bij onderzoek van sera in beginfasen van ziekteprocessen worden volgens Takatsuki (1968) nogal eens paraproteïnemieën aangetroffen, die naderhand weer verdwijnen. De overgang van polyklonale hypergammaglobulinemie naar paraproteïnemie, zoals door Zawadski en Edwards (1970) is beschreven bij 2 patiënten met levercirrose en chronische cholecystitis, en door Dryll (1969), Zawadski en Benedek (1969) bij patiënten met langdurige reumatoïde arthritis, pleit voor het feit, dat chronische stimulatie van het lymfoïde systeem ten grondslag kan liggen aan het ontstaan van monoklonale plasmacellenproliferatie. Andere argumenten voor deze reactieve genese worden gevormd door die gevallen waarbij antistofactiviteit van het paraproteïne (Metzger 1969) in verband kon worden gebracht met doorgeemaakte ziekteprocessen (Potter 1970, Seligmann 1973). Ook Williams

(1969) kon bij 5 personen met carcinoom en paraproteïnemie met behulp van immunofluorescentie-onderzoek aantonen, dat paraproteïne producerende plasmacellen rondom en tussen het tumorweefsel gegroepeerd waren. Bij 2 patiënten bleek tevens dat de tumorcelmembranen fluoresceerden met een antiserum tegen individuele antigenen eigenschappen van desbetreffende paraproteïnen. Andere aanwijzingen voor antitumoractiviteit van paraproteïnen werden met behulp van immuunprecipitatie- en complementbindingstechnieken echter niet gevonden. In een retrospectief onderzoek bij 806 personen met paraproteïnemie, ongeacht met klinische beeld, vonden Isobe en Osserman (1971) in 90 tot 95 % een opvallend ziekteproces in de voorgeschiedenis. Zij menen een „significante” samenhang waar te nemen met bepaalde chronische infecties, met name chronische cholecystitis en cholelithiasis, chronische urineweginfecties, peptische ulcera, diverticulitis en met epitheliale tumoren. Toch kan een dergelijk materiaal, samengesteld uit ziekenhuispatiënten, moeilijk als steekhoudend bewijs dienen voor een niet-toevallig samengaan van paraproteïnemie met genoemde ziektebeelden, te meer daar een controlegroep bij dit onderzoek ontbreekt.

Axelsson (1966) vond bij een systematisch onderzoek van de bevolking van een Zweedse provincie bij 64 van de 6995 bewoners een paraproteïne (0,9 %), waarvan de frequentie bleek toe te nemen met de leeftijd. Voor het 50ste jaar bedroeg de frequentie 0,15 %, voor het 60ste 0,5 %, boven het 60ste 1,8 %, boven de 70 jaar 3 % en boven de 80 jaar 5,7 %. Van deze 64 personen bleek één aan myelomatoses te lijden en één had chronische lymfatische leukemie. Van de resterende 62 ogenschijnlijk gezonde personen, waarvan bij drie een sterke verdenking op myelomatoses bestond, waren na 5,5 jaar 14 overleden, zonder dat bij obductie aanwijzingen gevonden konden worden voor myelomatoses of macroglobulinemie. Negen personen weigerden hernieuwd onderzoek en bij de 39 anderen was de paraproteïnespiegel onveranderd gebleven (Axelsson 1972). Deze bevinding pleit voor de benigne aard (Waldenström 1970), en het geïsoleerd voorkomen van de meeste paraproteïnemieën, hoewel ook na 10 jaar een aanvankelijk benigne paraproteïnemie in een maligne vorm kan overgaan (Norgaard 1964, Danon 1967, Dryll 1969, Bilski Pasquier 1968). Dit is in overeenstemming met de vaak lange asymptomatische fase die aan het klinisch aan de dag treden van myelomatoses vooraf gaat (Innes en Newall 1961, Hobbs 1967).

Voor de klinikus is een relatie tussen het symptoom paraproteïnemie en samengaannde ziekteprocessen in vele gevallen zeer suggestief en vanzelfsprekend zoals mag blijken uit de uitgebreide casuïstiek die in de literatuur over dit onderwerp voorhanden is. Toch onder vinden deze gepostuleerde relaties slechts zwakke ondersteuning van de spaarzaam aanwezige epidemiologische gegevens op dit gebied. Wel blijkt IgM-paraproteïnemie, frequenter dan verwacht mag worden, samen te gaan met lymfoproliferatieve ziekten (Hällén 1966), vooral van het B-cel type (Stein 1972, Preud d'homme 1972, Aisenberg 1972). Moore (1970) vond in 3,6 % van de door hem onderzochte 526 personen met diffuse lymfoproliferatieve ziekten (Morbus Hodgkin uitgesloten) een IgM-paraproteïne, hetgeen 40 % frequenter is dan volgens Axelsson (1966) verwacht mag worden. Voor patiënten met de ziekte van Hodgkin en andere neoplasmata bestaat er echter geen verschil in frequentie met de doorsnee bevolking (Hällén 1966, Migliore 1968, Moore 1970). Dit geldt ook voor patiënten lijdende aan levercirrose (Englisová 1968). Zawadski en Benedek (1969) achten, op grond van een serie ziektegeschiedenissen van patiënten bij wie reumatoïde arthritis gepaard gaat met myelomatosis, macroglobulinemie en essentiële paraproteïnemie, een causaal verband daartussen waarschijnlijk, vooral ook gezien de jonge leeftijd van hun patiënten. Hällén (1966) echter trof slechts in 2,6 % en Goldenberg (1969) in 3,6 % reumatoïde arthritis aan bij de door hen onderzochte serie patiënten met essentiële paraproteïnemie resp. myelomatosis en macroglobulinemie, hetgeen in overeenstemming is met de frequentie van bewezen en waarschijnlijke reumatoïde arthritis in de bevolking: 1 % voor mannen en 3 % voor vrouwen (Rodnan 1973). Omgekeerd vond Abadi (1968) bij 290 patiënten met reumatoïde arthritis slechts in 1,7 % een paraproteïne en Dryll (1969) bij 350 patiënten in 0,9 %. Samenvattend dus getallen die weinig verschillen met die van de doorsnee bevolking. Voor een andere auto-immuunziekte, pernicieuze anemie, werd door Larsson (1962) wel een significante ($p < 0,001$) samenhang gevonden met myelomatosis. Van zijn patiënten met myelomatosis had 4,3 % pernicieuze anemie terwijl de frequentie hiervan in de bevolking door hem op 0,062 % geschat werd.

Zowel uit de menselijke pathologie (Miller 1967, Ginsberg 1970, Anderson 1972) als dierexperimenteel (Porter 1965, Kenyon 1966, East 1970) zijn er vele waarnemingen die duiden op een samenhang

tussen lymfoproliferatieve ziekten met genetisch bepaalde stoornissen van het lymfoïde systeem (Fudenberg 1971), virusinfecties (Schwartz 1968) en auto-immuniteit (Dameshek 1966 a, b). Het verband met het laatste proces wordt fraai geïllustreerd in het syndroom van Sjögren, waarbij een in speekselklieren gelocaliseerd auto-immuunproces zich in de loop der jaren kan uitbreiden tot daarbuiten gelegen tumorachtige lymfoïde infiltraten totdat in sommige gevallen tenslotte het typische ziektebeeld van macroglobulinemie, lymfosarcoom of reticulumcelsarcoom ontstaat (Anderson 1971). Deze maligne onttaarding gaat soms gepaard met een daling van de andere immuunglobulinespiegels en van de titer van auto-antistoffen. Dit verschijnsel werd ook waargenomen door Zawadski en Benedek (1969) bij 5 patiënten met reumatoïde arthritis bij wie zich in het verloop van het ziekteproces myelomatosis ontwikkelde. In tegenstelling tot andere lymfoproliferatieve ziekten gaat myelomatosis, behalve in die gevallen waarin het paraproteïne auto-antistof activiteit heeft (Ten Berge 1965, Stone 1967, Metzger 1969, L. A. Lancet 1972), niet gepaard met verschijnselen van auto-immuniteit (Dameshek 1966 b). Dit vindt vermoedelijk zijn oorzaak in de ernstige depressie van de specifieke humorale afweer bij myelomatosis (Waldenström 1964). Ogenschijnlijk in tegenspraak met de constatering van Dameshek (1966 b) zijn de onderzoeken van Abdou (1972), die met behulp van immuunadsorbentia bij patiënten met myelomatosis anti-immuunglobulinen uit serum wist te isoleren. Menselijke myeloomcellen konden door deze antistoffen tot verhoogde DNA en RNA-synthese worden aangezet. Leon (1971) postuleerde dat wanneer paraproteïnen met cytoplasma- of celwandcomponenten van autologe plasmacellen kruisreageren, deze hierdoor mogelijk direct gestimuleerd dan wel geblokkeerd worden („enhancement”). Op deze wijze zouden paraproteïnen tumorgroei bevorderend werken.

Het reactieve karakter van paraproteïnemie wordt voorts *dier-experimenteel* gesteund door de reeds vermelde studies van Krause (1970) en Kimball (1971) (zie blz. 14). Ook bij verschillende soorten ingeteelde muizen komen spontane en door hyperimmunisatie of adjuvantia op te wekken plasmaceltumoren voor. Nauwkeurige informatie hierover verschaft het overzicht van Potter (1972). Wellicht de belangrijkste overeenkomst tussen de ileocoecale plasmocy-

tomen van C₃H-muizen en de lymfomateuze plasmacytoïde tumoren bij (CBA x DBA/2)F₁-hybride muizen (Rask-Nielsen 1951) is hun optreden op oudere leeftijd. Over de pathogenese van al deze tumoren is weinig bekend. Allereerst wordt abnormale immunologische stimulatie overwogen vergelijkbaar met de chronische allogeneïsche ziekte (Schwartz 1965). Ook een chronische virale infectie is mogelijk zoals bijvoorbeeld die, welke bij daarvoor genetisch gepredisponeerde nertsen een immuuncomplexziekte veroorzaakt en die gepaard gaat met soms in paraproteïnemie overgaande hypergammaglobulinemie (Porter 1965). Tenslotte wordt de oorzaak wel gezocht in een stoornis van het antigeenverwerkend systeem (Hanna 1971), hetgeen verband zou kunnen houden met de leeftijd (zie blz. 14 en 28). Met betrekking tot plasmaceltumoren is het dierexperimentele systeem van Potter (1972) in BALB/c-muizen het meest uitgebreid bestudeerd. De inductie van deze plasmaceltumoren wordt bepaald door abnormale granulomateuze woekeringen op het peritoneum, veroorzaakt door intraperitoneale insputing van minerale olie. De aanwezigheid van de normale gastro-intestinale en respiratoire flora alsook het genotype van deze ingeteelde muizenstam zijn daarbij van doorslaggevende betekenis. Opvallend is dat alleen het IgA-systeem in deze neoplasie betrokken is.

Niet alleen BALB/c-muizen maar ook A/J (Yamada 1969) en NZB-muizen (East 1970, Warner 1971), vertonen genetische predispositie tot het ontwikkelen van plasmaceltumoren op intraperitoneale toediening van minerale olie. De frequentie van spontane plasmacytomen in NZB-muizen is laag, vermoedelijk ten gevolge van het feit dat deze dieren vroegtijdig overlijden aan auto-immuun hemolytische anemie, immuuncomplex-nefritis of reticulomceltumoren. A/J-muizen vertonen effectieve fagocytose door macrofagen, een verschijnsel dat door Yamada (1969) ook in BALB/c-muizen werd geïnduceerd door regelmatige insputingen van hypofysaire glycoproteïnehormonen. Als verklaring hiervoor oppert Hollander (1968) de mogelijkheid dat deze hormonen antistoffen opwekken die kruisreageren met neo-antigenen van de plasmaceltumor. De genetische predispositie blijkt in deze drie muizenstammen te berusten op sterke antistofproductie op antigene stimulatie (Yamada 1969) terwijl tolerantie tegen gedes-aggregeerd menselijk gammaglobuline niet op te wekken is (Potter 1972, Warner 1971). De plasmaceltumoren van BALB/c-muizen, die zich intraperitoneaal maar ook wel in mediastinale lymfeklieren

localiseren, vormen bij subcutane transplantatie of intraveneuze toediening ook typische multipale myelomen (Potter 1972). Zoals doorgaans wordt gesteld (Osserman 1963, 1972) zijn deze plasmaceltumoren bij nauwkeurige beschouwing niet louter en alleen een reactief verschijnsel. Pas 4 maanden na toediening van minerale olie, wanneer zich de typische oliegranulomen op het peritoneum gevormd hebben komen zij tot ontwikkeling. Voorts is de antistofactiviteit van de opgewekte paraproteïnen niet gericht tegen de verschillende alkanen, de actieve componenten der minerale olie, maar tegen antigenen uit de normale darmflora (Potter 1971). De macrofagen in deze dieren schieten tekort in hun beschermende functie tegenover het lymfoïde systeem dat bestaat uit het wegvangen van een overmaat aan prikkels. Daardoor zou men deze plasmaceltumoren van BALB/c-muizen met evenveel recht als model kunnen beschouwen voor een deficiëntie van het afferente deel van het lymfoïde systeem. Een immuundeficiëntie dus, wellicht vergelijkbaar met het syndroom van Wiskott-Aldrich bij de mens (Waldmann 1972), dat soms ook met paraproteïnemie gepaard gaat (Rádl 1967, Danon 1967).

Mag stimulatie van het lymfoïde systeem een *conditio sine qua non* zijn voor het tot ontwikkeling komen van kolonies plasmacellen en het eventuele ontstaan van paraproteïnemie, ook *beperking van het aantal beschikbare antistofvormende voorlopercellen* zou de verschijning ervan kunnen bevorderen. Het meest direct kwam dit naar voren in herstelfasen van het immuunsysteem na thymus- (Harboe 1966) en beenmergtransplantaties (Rádl 1972) bij kinderen met aangeboren immuundeficiënties. Dezelfde waarneming deed Rádl (1973) vervolgens bij 6 van de 32 rhesusapen die, na letale bestraling, beenmergtransplantatie ondergaan hadden. Deze voorbijgaande paraproteïnemie is vermoedelijk het gevolg van ongelijke uitgroei van kolonies antistofvormende cellen in een fase waarin uit stamcellen nog maar een beperkt aantal competente antistofvormende voorlopercellen zijn gevormd. Bij nauwkeurig onderzoek van sera van 11 niet nader geklassificeerde patiënten met hypogammaglobulinemie stelden Hong en Good (1967) vast, dat het gammaglobulinegehalte niet alleen was verlaagd, maar dat ook de elektroforetische verdeling van immuunglobulinen bleek te verschillen van dat van normale personen. Twee sera uit deze groep gaven bij acrylamidegel-electroforese een patroon te zien, vergelijkbaar met myeloom- of Bence

Jones-eiwit. In een vergelijkbaar onderzoek werden door Seligmann (1967) bij 4 personen met verworven hypogammaglobulinemie eveneens kwalitatieve afwijkingen gevonden. Bij 2 patiënten werd in de IgM-fractie een omkering van de κ/λ verhouding geconstateerd en bij de andere 2 in de IgG-fractie. Een van de laatste personen had een IgG κ -paraproteïne wat van voorbijgaande aard bleek te zijn. In vergelijking met normale personen vond Yount (1970) een duidelijke onevenredigheid in de spiegels van IgG-subklassen in de sera van patiënten met verschillende vormen hypogammaglobulinemie, grotendeels van de, verworven idiopathische vorm. Een afwijkende samenstelling van het gammaglobulinespectrum wordt soms waargenomen zonder dat dit bij routine electroforetisch onderzoek naar voren komt. Zo beschreef Schur (1970) 3 patiënten met recidiverende pyogene infecties, zoals bij verworven of congenitale hypogammaglobulinemie wordt gezien, met normale eiwitspectra, echter met selectieve deficiënties van enkele IgG-subklassen, normale IgA-spiegels en bij één met een verhoogd IgM-gehalte. Bletcher (1968) vermeldt een patiëntje dat van haar 3e maand af aan recidiverende pyogene infecties leed maar normale immuunglobulinespiegels had. Immuunstatusonderzoek echter bracht een partiële deficiëntie in haar antistofvorming aan het licht en longitudinaal immuuelectroforetisch onderzoek liet voorbijgaande paraproteïnemie zien. Het is voorstelbaar dat veel van deze min of meer subtiele hypogammaglobulinemieën, wellicht mede onder invloed van infecties die er het gevolg van zijn, bijdragen tot het ontstaan van paraproteïnemieën (Soothill 1969, Fudenberg 1971). Niet zo zeer dus de ernstige aangeboren immuundeficiënties, maar de veel vaker voorkomende, grotendeels niet klassificeerbare variabele immuundeficiënties (Good 1971), die vaak symptomloos verlopen en verenigbaar zijn met een goede levensverwachting (Gabrielsen 1969), zullen predisponeren tot monoklonale plasmacelproliferaties. Zo vermeldt Danon (1967) een 40-jarige vrouw met verworven hypogammaglobulinemie, die een paraproteïne ontwikkelde en Rubin (1969) iemand met hypogammaglobulinemie en recidiverende luchtweginfecties, die uiteindelijk aan myelomatosis overleed (zie ook blz. 71). Snapper beschrijft in zijn monografie (1971 p. 72) een vrouw, met reeds jaren neuskeelinfecties, die een paraproteïne bleek te hebben zonder hypogammaglobulinemie. Immunisatie met typhus-parathyphus vaccins bracht een selectieve immuundeficiëntie aan het licht, wat, gezien de

anamnese en het feit dat secundaire hypogammaglobulinemieën niet zo selectief zijn, vermoedelijk pre-existent was.

Bij familieleden van patiënten met idiopathische, „verworven” hypogammaglobulinemie wordt nogal eens afwijkende immuniteit gevonden. Dit deed het vermoeden rijzen, dat ook deze immunodeficiëntie genetisch bepaald is (Fudenberg 1962, Douglas 1970). Wolheim (1965) onderzocht 6 families van patiënten met idiopathische hypogammaglobulinemie. In 2 families vond hij afwijkingen waarbij vooral hypergammaglobulinemie frequent was. Hypogammaglobulinemie werd slechts bij 2 van de 106 familieleden gevonden. Genealogische naspeuringen bij deze 6 en nog 3 andere families bracht bij twee paar families gemeenschappelijke voorouders aan het licht. Terwijl de frequentie van hypogammaglobulinemie in de doorsnee bevolking 1 : 100.000 bedraagt, schatten deze onderzoekers dit in het nageslacht van deze families op 0,1 % (Wolheim e.a. 1964). Vermeldenswaard is nog de, door deze auteurs beschreven familie, waarin idiopathische hypogammaglobulinemie, polyklonale en monoklonale hypergammaglobulinemie samengaan. Dat een genetisch defect aan vele gevallen van verworven hypogammaglobulinemie ten grondslag ligt werd nog eens onderstreept door de onderzoeken van Fudenberg (1967). Hij vond namelijk afwijkingen in de DNA en RNA-synthese van met phytohemagglutinine gestimuleerde lymfocyten van patiënten én ouders. Voorts stelde hij vast dat bij familieleden de concentratieverhoudingen van de IgG-allotypen in het serum afwijkend was (Litwin 1972). Deleties van genen die de structuur van immuunglobulinen bepalen zijn in sporadische gevallen aangetoond (Natvig 1968, Yount 1970). Bij veel van de genoemde patiënten kon dit echter als oorzaak voor de waargenomen afwijkingen worden uitgesloten (Yount 1970, Litwin 1972). Uit het onderzoek van Litwin (1972) bleek bovendien dat in een enkel geval de regulatiestoornis onafhankelijk segregeerde van de genen die de structuur van (de constante gedeelten van) immuunglobulinen coderen. Zo wordt dan verondersteld dat de meeste congenitale en idiopathische, „verworven” hypogammaglobulinemieën berusten op genetisch bepaalde stoornissen in de expressie van immuunglobulinegenen (Yount 1970, Litwin 1972), zich mogelijk manifesterend als een differentiatiestoornis van B-cellen (Cooper 1971, 1972). Gezien de afwijkende reactiviteit van met phytohemagglutinine gestimuleerde lymfocyten van patiënten en ouders, is het waarschijnlijk dat

bij de variabele hypogammaglobulinemieën (Good 1971) in vele gevallen óók het thymusafhankelijke lymfoïde systeem gestoord is.

Congenitale thymusaplasie bij de mens gaat met gestoorde humorale immuniteit gepaard (DiGeorge 1968). Die gevallen waar normale humorale immuniteit bij vermeld wordt (Rosen 1968) berusten naar alle waarschijnlijkheid op incomplete defecten in de embryonale ontwikkeling van de IIIe en IVe kieuwboog (Lishner 1969). De aanvankelijk normale tot iets verhoogde immuunglobulinespiegels bij het patiëntje beschreven door DiGeorge (1968) laat zich deels verklaren door transplacentaire stimulatie van het B-celstelsel van het kind door moederlijk thymushormoon. Voor de ontwikkeling van cellulaire immuniteit daarentegen zou direct celcontact tussen voorlopercellen en thymusepitheel noodzakelijk zijn. Bij incomplete defecten en dysplasieën functioneert het thymusafhankelijke systeem waarschijnlijk nog voldoende om het humorale systeem, geheel of gedeeltelijk, tot ontwikkeling te brengen. Het schiet echter te kort in het tot stand brengen van cellulaire immuniteit (Lishner 1969). Dat paraproteïnemie ook symptomatisch kan zijn voor het falende immuunsysteem waarbij de oorzaak in gestoorde thymusontwikkeling gelegen is, illustreert de ziektegeschiedenis van het door Nezeloff (1968) beschreven jongetje van 14 maanden, dat overleed aan een candidabronchopneumonie. Dit ziektebeeld werd door hem „pure alymfocytosis” genoemd. Immuno-electroforetisch onderzoek liet een wat verhoogde IgM-spiegel zien, een geringe verlaging van IgA en IgG en een IgG-paraproteïne in het snelle gammagebied. Hoewel bij obductie een sterke plasmacelproliferatie werd waargenomen, ontbraken folliculaire structuren in lymfoïde organen. De door Schaller (1966) gepubliceerde ziektegeschiedenis van een kind, dat in de 6e maand aan een *Pneumocystis carinii*-infectie bezweek, vertoont veel overeenkomst hiermee. Naast lymfopene hypogammaglobulinemie, Coombs-positieve hemolytische anemie en glomerulonefritis werd bij dit kind een IgG-paraproteïne in het serum aangetroffen. Ook het door Stoop (1962) beschreven kind met 4 paraproteïnen en een, door de auteurs om deze reden als secundair geduide hypogammaglobulinemie, leed waarschijnlijk aan een vergelijkbaar ziektebeeld. Van dit kind, evenals van het patiëntje van Nezeloff (1968), waren meerdere broers en zusjes op zeer jonge leeftijd overleden aan recidiverende infecties. Paraproteïnemie is verder nog beschreven bij een patiëntje met ataxia teleangiectasia (Cawley 1970),

een syndroom dat zowel met stoornissen in humorale als wel cellulaire immuniteit gepaard gaat. Tenslotte is zowel myelomatosis als essentiële paraproteïnemie beschreven in combinatie met thymomen, tumoren waarbij hypogammaglobulinemie (soms hypergammaglobulinemie), myasthenie of „pure red cell aplasia” het klinische beeld beheersen, zodat een gemeenschappelijke etiologie voor deze verschillende aandoeningen zich opdringt (Gilbert 1968, Lemenager 1973). Vermoedelijk is paraproteïnemie hierbij secundair, een mogelijkheid die ook Clauvel (1971) opperde voor de paraproteïnen bij lymfoproliferatieve ziekten, uitgezonderd myelomatosis en macroglobulinemie. Een tekortschietend immunologisch apparaat vormt mogelijk ook de basis voor het frequent samengaan van amyloïdosis met paraproteïnemie en myelomatosis (Michaux 1968, Franklin 1972). Een directe relatie tussen amyloïdosis en paraproteïnemie met in het bijzonder myelomatosis kan evenwel nog steeds worden betwijfeld (Limas 1973). Uit het verloop van vele congenitale en verworven immuundeficiënties ziet men hoe onder invloed van steeds terugkerende infecties, geleidelijk een steeds toenemende afbraak en uitputting van het lymfoïde systeem is waar te nemen (Robbins 1966, Seligmann 1967, DiGeorge 1968, Seeger 1970).

Samenvattend kan gesteld worden dat er ruimschoots klinische waarnemingen voorhanden zijn die het vermoeden wettigen dat congenitale of verworven deficiënties van het lymfoïde systeem ten grondslag kunnen liggen aan monoklonale hyperplasie en neoplasie van immuunglobulinevormende cellen met als gevolg het verschijnen van paraproteïnen in het bloed. Met het vorderen van de leeftijd treedt langzamerhand involutie van de thymus op met enigermate depletie van lymfocyten in secundaire lymfoïde organen en toename van reticulumcellen (Walford 1971). Daarnaast ontwikkelen zich erfelijk bepaalde stoornissen in de immuniteit, niet als een enkel belangrijke defect maar meer als het samengaan van meerdere kleine deficiënties (Metcalf 1971). Op grond van waarnemingen bij muizen blijkt deze verminderde immuunreactiviteit deels te berusten op verminderde proliferatiecapaciteit van lymfoïde cellen en afname van het aantal B-cellen. Anderzijds zijn leeftijdsgebonden veranderingen van de „micro-environment” der lymfoïde organen van betekenis (Price 1972). Waarschijnlijk vormen deze geleidelijk toenemende defecten in het immunologisch apparaat, samen met de verminderde effectiviteit van het thymusafhankelijke „immune surveillance

system" mede de basis voor een stijgende frequentie van paraproteïnen, myelomatosis en macroglobulinemie met de leeftijd. De moderne geneeskunde roept in toenemende mate situaties op met langdurige immuunsuppressie, waarbij voortdurende antigene stimulatie onvermijdelijk is. In een niet onbelangrijk deel van deze met immuunsuppressiva behandelde patiënten ontwikkelen zich reticulo- en lymfosarcomen, waarbij directe inductie door immuunsuppressiva, oncogene virussen, „graft versus host" reacties, continue stimulatie door het transplantaat, of afbraak van het „immune surveillance system" een rol kunnen spelen (L. A. B. M. J. 1962). Penn (1969) beschreef bij een dergelijke patiënt de ontwikkeling van een plasmocytoom. Krueger (1971) wist met antilymfocytenserum bij 40% van zijn BALB/c- en 27 % van de C57BL-muizen, waarvan het lymfoïde systeem tevens voortdurend gestimuleerd werd, plasmocytosis op te wekken. Immuunsuppressie of antigene stimulatie alléén had geen effect. Hiermee wordt dus de noodzaak onderstreept van een samengaan tussen chronische stimulatie en immuundeficiëntie, hetgeen ook in de menselijke pathologie wel eens de basis kan vormen voor het ontstaan van paraproteïnemie.

Neoplasie van Plasmacellen

Bij de huidige stand van onwetendheid omtrent het ontstaan van neoplasmata wordt oncogenese algemeen beschouwd als een discontinu proces bestaande uit tenminste twee maar vermoedelijk vele, in een cellijn stapsgewijs optredende, overerfbare, intrinsieke veranderingen (Prehn 1971, Farber 1973). Op grond van waarnemingen bij chemische carcinogenese wordt hierbij onderscheid gemaakt tussen *initiatie* van de neoplastische verandering, waarbij een cel abnormale groeipotentie krijgt en een daaropvolgend vaak langdurig premaligne of *latente fase met celproliferatie*, waarin maligne transformatie optreedt (Ryser 1971). Dit laatste vindt onder andere zijn expressie in het verlies aan contactinhibitie en andere regulerende invloeden, toename van anaërobe stofwisselingsprocessen en een verminderd aanpassingsvermogen van enzymsystemen in de cel alsmede in veranderingen van het karyotype (Prehn 1971). Bij het ontstaan van neoplasie neemt celproliferatie dus een centrale plaats in (Oehlert 1973). Factoren of stoffen die celproliferatie stimuleren bevorderen oncogenese en worden om die reden promotors of cocarcinogenen

genoemd. Proliferatie is echter niet alleen essentieel voor de selectie van maligne celvarianten maar vermoedelijk evenzeer voor de fixatie van de aan neoplasie ten grondslag liggende initiërende veranderingen (Ryser 1971). De in het voorafgaande beschreven fysiologische en pathologische factoren die langdurige hyperplasie van eenzelfde plasmacellenkolonie veroorzaken kunnen om die reden tenminste promotors genoemd worden van een uit die kolonie ontstane plasmacellenneoplasie. Of langdurige stimulatie van een plasmacellenkolonie ook neoplasie kan initiëren is onzeker. Op grond van ervaringen met endocriene tumoren heeft Furth (1953) aangevoerd dat de primaire aan neoplasie ten grondslag liggende verandering niet alleen in de betreffende cel gelocaliseerd kan zijn, maar evenzeer in de gastheer. Afwezigheid van terugkoppelingsmechanismen, bijvoorbeeld het ontbreken van een „target”-orgaan voor het door de betreffende endocriene klier gevormde hormoon, heeft ongeremde stimulatie van deze klier tengevolge met als resultaat hyperplasie, adenoomvorming en tenslotte maligne ontaarding. Men kan stellen dat deze continue stimulatie slechts selectie van spontaan gemuteerde en zodoende tot neoplasie geïnitieerde cellen bevordert, maar Klein (1957) heeft erop gewezen dat selectie van specifieke celvarianten met toenemende autonomie niet het enige mechanisme is waarop het verschijnsel van *neoplastische progressie* berust. Zij kan ook het gevolg zijn van door de gastheer geïnduceerde adaptatie (Barrett-Deringer fenomeen) of van toename van de tumorgrootte (Klein 1957). Dit laatste berust op waarnemingen bij mammatumoren van muizen die schijnbaar onafhankelijk geworden waren van de oorspronkelijke inducerende oestrogene stimulatie maar deze afhankelijkheid toch bleken te bezitten wanneer het aantal tumorcellen gering was of als de kweek- of transplantatieomstandigheden ongunstig waren. Voorts zijn aanwijzingen gevonden die suggereren dat autologe celproducten de oorspronkelijke hormonale stimulatie door de gastheer, bij voortschrijding van het maligne proces, kunnen vervangen (Weksler 1972). Deze laatste factor in de neoplastische progressie is relevant met betrekking tot de vraag of langdurige antigene stimulatie van eenzelfde plasmacellenkolonie tot neoplasie kan voeren. Indien namelijk de veranderingen tijdens neoplastische progressie identiek zijn aan die welke tot initiatie leiden, waarbij initiatie slechts het overschrijden van een bepaalde drempel betekent, dan is het theoretisch voorstelbaar dat

hyperstimulatie neoplasie ten gevolge kan hebben. Voortdurende stimulatie zou onder prolifererende cellen van een plasmacellenkolonie vervolgens de selectie bevorderen van celvarianten welke minder gevoelig zijn voor proliferatie-remmende invloeden van meer gedifferentieerde plasmacellen. Mogelijke differentiatie-remmende factoren, zoals virusinfecties, „graft versus host” reacties en carcino-genen (Krüger 1971, Schwartz 1968), zouden dit effect kunnen versterken. Bij muizen nam Turkington (1971) waar dat in elk stadium van de ontwikkeling van spontane mammatumoren uit normaal klierweefsel en hyperplastische alveolaire nodi, alsook bij daaropvolgende transplantaties, de diversiteit van het hybridiseerbare kern-RNA van deze adenocarcinomen stapsgewijs toenam. Aan al deze stadia lagen dus overeenkomstige kleine stapsgewijze veranderingen in de transcriptieregulatie ten grondslag. Hiermee wordt dus tevens de mening gesteund dat neoplastische transformatie wordt voorafgegaan door een of meer premaligne stadia. Ook maligne cellen kunnen voortdurend nieuwe stadia van toenemende gendepressie doormaken (Frenster en Herstein 1973).

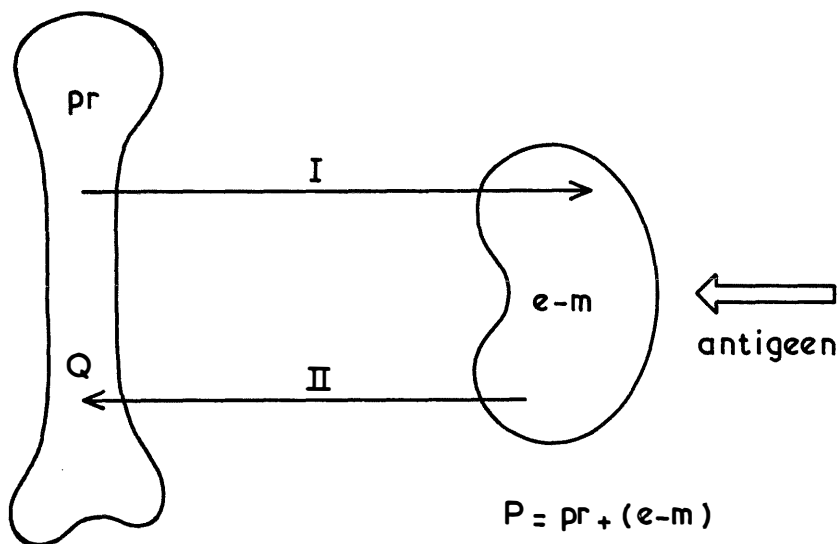
Bij een poging een overzicht te geven van de oorzaken die neoplastische verandering van plasmacellenkolonies tengevolge kunnen hebben, stuit men onveranderlijk op het algemene probleem betreffende de aard van de neoplastische transformatie. Enerzijds wordt de essentie er van toegeschreven aan mutatie van genetisch materiaal (Ryser 1971, Knudson 1973), anderzijds wordt een veranderd differentiatiepatroon primair gesteld (Dustin Jr. 1973). Deze controverse tussen genetische en epigenetische theorieën lijkt enigermate versluierd te worden door de protovirus theorie van Temin (1971). Deze berust op de ontdekking van „RNA-directed” DNA-polymerases in sommige virussen en in normale cellen. Volgens deze theorie is DNA-variatie in somatische cellen niet alleen mogelijk door willekeurige mutaties gevolgd door selectie maar ook door informatie-overdracht van RNA naar DNA. Dit proces zou een rol spelen bij inductie tijdens embryogenese, bij de normale celdifferentiatie en zou tevens kunnen leiden tot het ontstaan van overerfbare provirussen of oncogenen (Allen 1972). De centrale rol die virussen bijvoorbeeld spelen bij de etiologie van mammacarcinoom en leukemieën van muizen rechtvaardigt het vermoeden dat virussen ook bij het ontstaan van menselijke tumoren betrokken zijn. Bij het ontstaan

van mammacarcinoom bij muizen, is afgezien van een virus, ook het genotype van de gastvrouw als wel continue oestrogene stimulatie essentieel. Dit wijst er echter op dat maligne transformatie waarschijnlijk veroorzaakt wordt door vele samenwerkende factoren (Prehn 1971). Met betrekking tot het ontstaan van plasmaceltumoren is tot nu toe geen duidelijk verband met enig virus aangetoond. Hoewel enkele malen muizenleukemievirussen (electronenmicroscopische C-partikels) uit plasmocytoomcellen van BALB/c-muizen in vitro zijn gekweekt en de voor deze virussen groepsspecifieke antigenen op de celwand konden worden aangetoond, was deze tumor toch niet over te dragen door extracten van deze cellen. Ook konden deze type C-virussen aangetoond worden in de weefsels van niet-zieke oude muizen en in BALB/c-embryo's (Potter 1972). Wel kunnen virusinfecties het ontstaan van door minerale olie geïnduceerde plasmacellenneoplasie bespoedigen (Potter 1973). De biologische functie van de daarnaast bij deze muizen meestal overvloedig aanwezig zijnde intracysternale A-partikels is onbekend. Deze partikels dienen niet met muizen mammatumovirussen te worden verwisseld, hetgeen intracytoplasmatische A-partikels zijn (Volkman 1971, Karpas 1972). Op de niet bij voorbaat uitgesloten virale etiologie van myelomatosis bij de mens wijzen mogelijk de experimenten van Mitchell (1971). Thymusloze, bestraalde muizen werden door hem gereconstitueerd met syngeneïsch beenmerg terwijl hij daarbij intacte menselijke myeloomcellen, celfragmenten of-filtraten intraveneus inspoot. Na een tot twee weken stelde hij bij deze dieren afwijkingen vast, die sterk geleken op die van de menselijke donor. Sorensen (1965) nam in menselijke myeloomcellen met de electronenmicroscop op viruslijkende partikels waar. Echter, zowel bij myelomatosis als bij andere tumoren van hemopoëtische weefsels bij de mens komen niet meer en andersoortige viruspartikels in het plasma voor als bij gezonde contrôle personen (Newell 1968). Deze bevinding kan echter de mogelijk virale etiologie van de genoemde ziektebeelden noch bevestigen noch ontkennen. Dat stoornissen in het kern-DNA tot maligne ontaarding kunnen voeren staat buiten kijf (Knudson 1973). Vermoedelijk spelen somatische postzygotale mutaties door ioniserende straling een rol bij de gerapporteerde hoge frequentie van myelomatosis bij radiologen terwijl ook melding is gemaakt van een verhoogde frequentie van myelomatosis onder de overlevenden van Hiroshima

maar niet onder die van Nagasaki (Nishiyama 1973). Chemische mutagenen zijn tot nu toe niet met myelomatosie in verband gebracht. Monoklonaliteit en manifestatie op late leeftijd pleiten verder tegen het erfelijk zijn van maligne plasmaceltumoren (Knudson 1973). De genetisch geprogrammeerde, met celdifferentiatie samenhangende component van het verouderingsproces beschermt het organisme tegen de ontwikkeling van tumoren, die het resultaat zijn van de in verloop van tijd in cellijnen zich opstapelende willekeurige mutaties. Ook dit laatste vormt een factor, die het verouderingsproces bepaalt (Goldstein 1971). De waarneming van Ogawa (1970), die in het karyotype van een patiënt met myelomatosis en zijn ééneiige tweelingbroer een extra chromosoom van de G-groep vond, zou echter op het tegendeel kunnen wijzen.

Williamson en Askonas (1972) hebben door middel van opeenvolgende transplantaties en intermitterende antigeentoediening, de waarnemingen van Möller (1968) en Byers (1968) kunnen bevestigen, dat de proliferatiecapaciteit van een plasmacellenkolonie en daarmee de levensduur ervan beperkt is. Dit is eveneens aangetoond voor normale menselijke fibroblasten en geldt waarschijnlijk voor alle celsoorten in het lichaam, inclusief stamcellen. De levensduur van de afzonderlijke cellijnen hoeft echter niet samen te vallen met de eveneens genetisch vastgelegde levensduur van het individu (Goldstein 1971). De levensduur van een plasmacellenkolonie wordt bepaald door haar vermogen tot regeneratie van memorycellen. Dit proces wordt niet onderdrukt door de autologe immuunglobulineproductie van deze kolonie (Askonas en Williamson 1972 a, b). Evenals andere voortdurend delende, labiele celsystemen in het lichaam, is het B-cellen systeem theoretisch opgebouwd uit verschillende *compartimenten* die, zoals in het begin van dit hoofdstuk reeds is vermeld, zich niet alleen cytologisch maar vooral wat betreft functie en deels qua anatomische localisatie onderscheiden (Bresciani 1968). Naast een niet prolifererend gedifferentieerd compartiment Q, onderscheidt men een prolifererend compartiment P, welke laatste men weer kan verdelen in een progenitorcompartiment (pr) en een „expanding-maturation” compartiment (e-m). Het stamcellen of progenitorcompartiment is in het beenmerg gelocaliseerd, van waaruit onder bepaalde invloeden B-cellen differentiëren tot antigeen-

gevoelige cellen die zich in secundaire lymfoïde organen nestelen. In deze secundaire lymfoïde organen ontstaat, onder invloed van antigeen en hulpcellen, het e-m compartiment, bestaande uit circulerende memory-cellen en plasmacellen, welke laatste weer draineren op het beenmerg, compartiment Q (Van Furth 1969, Hijmans 1972).



Er zijn goede redenen om aan te nemen dat bij zoogdieren het stamcellencompartiment en de bursa-equivalent anatomisch samen vallen in het beenmerg (Singhal 1970, Unanue 1971, Metcalf 1971, Nossal 1971 b, Abdou 1972). Mogelijk verloopt de differentiatie van B-cellen in eerste instantie (fase I) onafhankelijk van antigene stimulatie (Cooper 1972). Dit differentiatieproces begint reeds in utero en volgt stapsgewijs een genetisch vastgelegd schema (Silverstein 1970). Eerst treedt er een beperking in het mogelijke aantal antigeenbindingsplaatsen op en vervolgens in die van allotypen, klassen en subklassen met in de eindfase productie van één bepaalde receptorantistof (Mäkalä 1972, Cooper 1972). Hiervan neemt de dichtheid geleidelijk toe en bepaalt het moment waarop een B-cel op contact met antigeen kan reageren met antistofvorming. Er aan vooraf gaat een fase waarin wellicht alleen inductie van tolerantie mogelijk is (Nossal 1971b). Is eenmaal positief reageren op antigeen

mogelijk dan zal dit ook het verdere beloop van het differentiatieproces versnellen met name ook de intraklonale omschakeling van μ naar γ en α etc. (Mäkalä 1971, Lawton 1972, Kincade 1973). Het stamcellencompartiment onderhoudt zichzelf en wordt gekenmerkt door een asymmetrisch delingsproces met een distributieverhouding $(d)^* = 1$. Proliferatie in het e-m compartiment is, zoals aangetoond door Williamsson (1972) een aflopend proces ($d < 1$), waarbij toenemende differentiatie resulteert in afnemende poliferatie.

De ogenschijnlijk (vide infra) onbeperkte groei welke maligne tumoren en ook plasmacellenneoplasie kenmerken, berust bij myelomatosi s waarschijnlijk op een pathologische groep regenererende memorycellen in het e-m compartiment, met een distributieverhouding groter dan 1, zonder afwijkingen van het progenitorcompartiment in het beenmerg. Dit e-m compartiment (fase II) komt pas na antigeencontact tot ontwikkeling. Op grond van de reeds vermelde experimenten van McIntire (1969) en het vinden van antistofactiviteit in paraproteïnen van mensen (Metzger 1969, Seligmann 1973) en muizen (Potter 1971), hetgeen met voorafgaand antigeencontact in verband gebracht kon worden, is het waarschijnlijk dat maligne ontaarding van B-cellen pas ontstaat na contact met antigeen. Zeer waarschijnlijk ontstaan deze tumoren dan op die plaatsen waar de door antigeen geïnduceerde celproliferatie het grootst is: in de secundaire lymfoïde organen. In meer dan 70 % worden bij obductie van patiënten overleden aan myelomatosi s extramedullaire localisaties aangetroffen (Churg 1950, Hayes 1952). Deze bevinden zich voornamelijk in lymfeklieren, lever en milt en geven alleen bij de meer anaplastisch groeiende vormen aanleiding tot vergroting van die organen (Pasmantier 1969). Ook de extramedullair gelocaliseerde solitaire plasmocytomen zitten voornamelijk in de secundaire lymfoïde organen en lever en vormen, evenals de solitaire laesies in het bot, vroege verschijningsvormen van de ziekte van Kahler (Nelson 1957, Innes 1961, Suissa 1966, Jaeger 1968, Gaston 1969). Op grond van de wijze van circulatie van B-cellen verwachten wij dat in alle gevallen van zowel benigne als maligne plasmacellenneoplasie het proces ook in de secundaire lymfoïde organen, het vermoedelijke startpunt, gelocaliseerd zal zijn. Met behulp van

**) De distributieverhouding geeft aan welk gedeelte van een delende celpopulatie gaat differentiëren en welk deel de oorspronkelijke staat van stamcel behoudt.

antisera, gericht tegen de individuele antigene specificiteit van desbetreffende paraproteïnen, en gebruikmakend van de immunofluorescentietechniek, zou dit postmortaal misschien bevestigd kunnen worden.

Neoplastische transformatie, optredend in ontwikkelingsstadia voorafgaande aan het moment dat de B-cel op antigeen met antistofvorming kan reageren zal resulteren in andere maligne B-cel ziekten, zoals acute lymfoblastenleukemie, chronische lymfatische leukemie en lymfosarcomen (Stein 1972, Good 1972, Alper 1973). Het feit dat bij deze eveneens monoklonale B-celtumoren vrijwel altijd receptorantistoffen van de μ -klasse op de celmembranen worden aangetroffen, mag hiervoor pleiten (Grey 1971, Abdou 1972, Preud d'homme 1972, Aisenberg 1972). Sporadisch zal men neoplastische ziektebeelden aantreffen, die de genoemde B-cel stadia gedeeltelijk zullen overlappen zoals „double producers” (Sanders 1969), chronische lymfatische leukemie met IgG-paraproteïnemie (Gamble 1966) en myelomatosis met IgM-paraproteïnemie (Bureau 1968, Vermess 1972).

Zoals gesteld, ligt aan de ogenschijnlijk onbeperkte exponentiële groei van plasmaceltumoren in principe een verstoring ten grondslag in de verhouding tussen regeneratie van memorycellen en terminale differentiatie tot plasmacellen ($d > 1$). Theoretisch is de groeisnelheid van de tumor evenredig met de grootte van de distributieverhouding, hetgeen tot uiting komt in een toename van het prolifererend compartiment (P). Neemt echter, als gevolg van het afwijkende differentiatiepatroon tevens de levensduur toe van de neoplastische cellen in het niet-prolifererende compartiment (Q), dan zal, evenals dit bij acute leukemie het geval is, de proliferatie-index of groeifractie ($\frac{P}{P+Q}$) afnemen (Bresciani 1968, Killmann 1972). Laird (1965) heeft aannemelijk gemaakt dat de groei van verschillende soorten tumoren niet louter exponentieel is en daardoor onbeperkt, vergelijkbaar met de groei van een kolonie bacteriën onder optimale voedingsomstandigheden. Zij toonde aan dat dit exponentiële proces tevens een exponentieel toenemende vertraging ondergaat. Hierdoor verloopt tumorgroei volgens een, tot een bepaalde limiet naderende S-vormige functie, welke in de vorige eeuw door Gompertz opgesteld werd om de eindige levensduur van de mens

te beschrijven. Voor elke tumor kan men met deze functie in principe een maximum grootte berekenen, welke meestal niet bereikt wordt omdat de tumor al in een vroeger stadium tot het overlijden van de tumorgastheer geleid heeft. Deze wijze van groei wordt eveneens aangetroffen in normaal groeiende multicellulaire organismen, embryonaal zowel als postnataal, en kan berusten op een afnemende groeifractie bij toename van het aantal gedifferentieerde cellen (Pierce 1971), toename van de duur van de celcyclus, of een toenemend celverlies (Steel 1967).

Gegevens omtrent de kinetiek van plasmaceltumoren zijn nog maar in beperkte mate voorhanden. Zowel Huemer (1972) als Griswold (1968) hebben waargenomen dat plasmocytomen die in syngeneïsche dieren getransplanteerd zijn, een vertraagde groei vertonen. De laatstgenoemde auteur kon aantonen dat dit berustte op toename van niet-prolifererende gedifferentieerde cellen met mogelijk enige toename van celverlies. Ook Volkmann (1971) nam bij opeenvolgende transplantaties van een, bij BALB/c-muizen geïnduceerde plasmaceltumor een synchroon verlopend differentiatieproces waar van lymfoïde cellen naar plasmacellen, terwijl de paraproteïne-productie in alle stadia gehandhaafd bleef. Bergsagel en Valeriote (1968) berekenden van een bij BALB/c-muizen geïnduceerde plasmaceltumor middels het kolonievormend vermogen van miltcelsuspensies, de grootte van het regenererende compartiment. Op de 20ste dag na transplantatie kwamen zij op een percentage van 4,4 %. Terwijl de verdubbelingstijd van de tumor als geheel 36 uur bedroeg, was de berekende generatietijd in het prolifererende deel van de tumor slechts ongeveer 9 uur. Interessant was ook de waarneming dat tumorkolonies in de milt reeds op de 2e dag na toediening van de miltcelsuspensies optraden en in het femur pas op de 4e dag. Terwijl de verdubbelingstijd van de tumor in de milt 20 uur bedroeg, was dit in het beenmerg 29 uur. Dat dit zoals de auteurs stellen slechts uiting is van beperkte expansieve groei in het desbetreffende orgaan, valt te betwijfelen. Meer waarschijnlijk lijkt het dat er vanuit de micro-omgeving van de milt een positieve invloed uitgaat op de groei van de ingespoten kolonievormende cellen.

Dat ook maligne plasmacellen bij de mens differentiatie vertonen is waarschijnlijk geworden uit immunofluorescentie (Solomon 1963) en electronenmicroscopische studies (Maldonado 1966, Choné 1969,

Jean 1971) van beenmerg van patiënten met myelomatosis. Dat niet alleen individuele plasmacellen differentiëren, maar ook de tumor als geheel, demonstreert de waarneming van Solomon (1963), die bij een patiënt met myelomatosis bij zijn eerste onderzoek voornamelijk lymfoïde cellen in het beenmerg aantrof en na ongeveer 6 maanden constateerde dat het vrijwel alleen plasmacellen waren die het Bence Jones-eiwit produceerden. Deze tumordifferentiatie dient men niet te verwarren met de, in het voorafgaande vermelde, neoplastische progressie. De mate van differentiatie en groeisnelheid, die men bij verschillende tumoren zal aantreffen, hangt af van de groeifase waarin de verschillende tumoren op dat tijdstip verkeren (Laird 1965).

Reeds in 1962 publiceerde Killman een met radioactief thymidine (3H-TdR) uitgevoerd in vivo onderzoek bij 3 patiënten met de ziekte van Kahler. De bij een dergelijk onderzoek gemeten labelingsindex (I_1) is zowel een maat voor de verhouding van de DNA-synthesetijd (t_s) ten opzichte van de gemiddelde generatietijd (t_g) als wel voor de grootte van het prolifererend-compartiment ($I_1 = \frac{t_s}{t_g} \times \frac{P}{P+Q}$). Op grond van in opeenvolgende sternumpunctaten gemeten labelingsindices en halveringstijden werd een schatting gemaakt van de generatietijd van deze plasmaceltumoren. Deze bedroeg 2 tot 6 dagen. Men ging er hierbij echter van uit dat alle cellen prolifererden. Astaldi (1968) vond bij 9 patiënten met myelomatosis — ook weer in het beenmerg — een I_1 variërend van 2,5 tot 6 %, met uitschieters van 12,5 en 27 %. Erythroblasten, myeloblasten en myelocyten vertoonden daarentegen een labelingspercentage variërend van 23 tot 60 %. Plasmacellen in normaal beenmerg vertonen in het geheel geen labeling (Schmid 1965). Identieke waarnemingen werden verricht door Ponti (1969) en Salmon (1971). Deze laatste auteur vond evenals Astaldi (1968) een te verwaarlozen labeling in het beenmerg van pathologische lymfoïde cellen van een patiënt met de ziekte van Waldenström; 2 patiënten met plasmacellenleukemie hadden daarentegen labelingsindices van resp. 13 en 40 %. Indien wij de labelingsindex accepteren als maat voor de grootte van het prolifererend compartiment dan stemmen de waarnemingen met 3H-TdR bij de mens overeen met die van Bergsagel (1968) bij de muis. De gevonden lage proliferatieve activiteit in het beenmerg komt overeen met de bevinding van Mandema

(1956), die in beenmergpunctaten van patiënten met myelomatosis zelden mitosen van maligne plasmacellen aantrof. Toch zijn er meerdere redenen aan te geven waarom de waargenomen proliferatieve activiteit een onderschatting is van de werkelijke proliferatieve activiteit in het regenererende gedeelte van deze tumor. Evenals dat bij acute leukemie het geval bleek te zijn (Bresciani 1968, Kilmann 1972) wordt de generatietijd met de labelingsindex onderschat wanneer het mitotische proces niet synchroon verloopt en men bovendien niet geïnformeerd is omtrent de mate van utilisatie van „koude” thymidine (salvage pathway, Craddock 1972). Tenslotte dient sterk betwijfeld te worden of het beenmerg een juiste weerspiegeling is van de gehele plasmacellentumor. De geconcludeerde lange generatietijd van maligne plasmacellen stemt overeen met de algemeen aanvaarde opvatting dat kankercellen langzamer prolifereren dan gemiddeld hun normale tegenhangers (Prehn 1971). Maar meer nauwkeurige metingen van de generatietijd van plasmacellen zullen zoals ook het geval bleek te zijn bij acute leukemie (Bresciani 1968) wellicht korter uitvallen dan nu doorgaans wordt berekend. De gemiddeld lage labelingsindex zal dan aan een sterk verlengde doorgangstijd in het niet prolifererende tumorcompartiment Q toegeschreven moeten worden.

Maligne plasmacellen van muizen, myeloomcellen van de mens alsook normale antistofproducerende cellen „in steady state” hebben voor lange tijd, zelfs jaren, een constante synthesesnelheid van immuunglobulinen. Zo is de hoogte van de paraproteïnespiegel in het bloed een relatieve maat gebleken voor de grootte van de desbetreffende plasmaceltumor (Hobbs 1967, Salmon 1970). Alleen voor IgG is het katabolisme enigermate afhankelijk van de serum-concentratie (Waldmann 1969). Onder andere gebruikmakend van een zeer gevoelige „radioimmunoassay” berekenden Salmon en Smith (1970) de secretiesnelheid en het metabolisme van paraproteïnen bij 10 patiënten met myelomatosis. Hierbij werd er van uitgegaan dat de secretiesnelheid van immuunglobulinen in vitro vergelijkbaar was met die in vivo en dat de onderzochte tumorcellen representatief waren voor de plasmaceltumor als geheel. Op grond van deze onderzoeken vonden de auteurs een positieve correlatie tussen de berekende tumorgrootte en osteolytische-bothaarden en fracturen. Aannemende dat de groei van plasmaceltumoren exponentieel ver-

loopt, met een constante verdubbelingstijd, schatten zij het gewicht van de tumor op het moment van de klinische diagnose op ongeveer 50 gram en bij overlijden op gemiddeld 3 kg. Terwijl een paraproteïne pas in het eiwitspectrum waarneembaar wordt bij een gemiddeld tumorgewicht van 50 gram concludeerden zij, evenals Hobbs (1967, 1969, 1971), dat, op grond van het waargenomen verloop van de antistofconcentratie, de gemiddelde verdubbelingstijd van een plasmaceltumor 4 tot 6 maanden bedraagt. Terugrekenend op één enkele cel kwamen zij tot de conclusie dat bij louter exponentiële groei een dergelijke tumor reeds ongeveer 20 jaren subklinisch aanwezig was. Toen Sullivan en Salmon (1972) bij een patiënt met myelomatosis, die goed reageerde op melfalan, deze cytostatische therapie moesten staken wegens toxische bijverschijnselen, constateerden zij dat de tumorregressie onder melfalan en de daaropvolgende hernieuwde groei verliep volgens de eerder genoemde functie van Gompertz en dat deze functie voor zowel groei als regressie gelijk was. Bestudering van de tumorregressie bij 11 andere patiënten met deze ziekte deed hen tot de conclusie komen dat ook de plasmaceltumor bij de mens een exponentieel verlopende groeiwijze vertoont met een eveneens exponentieel toenemende vertraging. De subklinische snelle groeifase (tot ongeveer 250 gram) bedroeg, op deze wijze berekend, slechts 4 tot 18 maanden. In de meeste gevallen echter schatten zij de tijd van tumorgroei vóór klinische diagnose, afhankelijk van de wijze en plaats van localisatie (Innes 1961), op ongeveer 5 jaar. Op grond van de gemiddelde levensduur van onbehandelde patiënten met myelomatosis, de gemiddelde tumorgrootte bij klinische diagnose alsmede de gemiddelde verdubbelingstijd berekenen Sullivan en Salmon met behulp van de functie van Gompertz een theoretische generatietijd (t_g) van gemiddeld 55 uur en een theoretische groeifractie ($\frac{P}{P+Q}$) bij diagnose van ongeveer 6,5 %. Deze ontdekking van Sullivan en Salmon (1972) werpt een geheel nieuw licht op het onderscheid tussen benigne en maligne plasmacellenneoplasie, op het probleem dat klinisch het onderscheid in vele gevallen niet bevredigend is aan te geven en op de waargenomen gradering in maligniteit bij de verschillende ziektegevallen. Er van uitgaande dat ook de benigne plasmaceltumor een Gompertziaanse groeicurve beschrijft, stellen Sullivan en Salmon (1972) dat er geen wezenlijk verschil is tussen benigne en maligne plasmacellenneoplasie

en dat de waargenomen verschillen geheel verklaard kunnen worden uit de grootte van de initiële groei en vertragsconstantes waarbij maximale tumoromvang al of niet leidt tot letale complicaties. De betere prognose van met melfalan behandelde patiënten, die door Hobbs (1969) als „slow responders” werden gekenmerkt, valt hiermee ook goed te verklaren. Het is aannemelijk dat de voor neoplasie kenmerkende chromosomale instabiliteit en muteerbaarheid en daarmee de snelheid van neoplastische progressie parallel verloopt met de proliferatieve activiteit van de plasmaceltumor. Sullivan (1972) nam bij ongeveer 5 % van zijn patiënten, die een opflikkering van het maligne proces vertoonden, snellere groei waar. Hieruit zou men kunnen afleiden dat de selectie van mutanten met snellere groei (Hobbs 1971 b) en zodoende ontaarding in het klinische beeld van myelomatosis, bij maximaal 5 % van de patiënten met benigne paraproteïnemie zal optreden.

De antithese die zowel onder normale als neoplastische omstandigheden blijkt te bestaan tussen proliferatie en differentiatie is het resultaat van een terugkoppelingsmechanisme dat waarschijnlijk berust op een remmer of *chalone*, welke door differentiërende cellen wordt geproduceerd. Dit is voor verschillende tumoren (Bullough 1968) alsook lymfoïde cellen aangetoond (Ambrose 1969, Moorhead 1969, Jones 1970, Haskill 1972, Bullock 1972). Voor de activiteit van deze meer weefsel- dan speciesspecifieke substantie is de aanwezigheid van adrenaline en hydrocortison noodzakelijk. Zij grijpt aan op het adenylcyclase-cyclisch-AMP systeem van de cel (Cooper 1973). Er bestaat nog geen zekerheid of de bedoelde voor lymfoïde cellen specifieke remmende stof identiek is aan de factor van Mowbray (Soothill 1969), het „antibody inhibitory material (AIM)” van Ambrose (1969), de „immunoregulatory globulin” van Cooperband (1968, 1972) of de circulerende remmer, die mogelijk een rol speelt bij antigene competitie (Fauci 1971a,b, Gershon 1971, Möller 1971). Het is waarschijnlijk dat een dergelijke weefselspecifieke remmende stof, in overmaat geproduceerd door de groeiende en steeds meer differentiërende plasmaceltumor, verantwoordelijk is voor de secundaire hypogammaglobulinemie die zowel bij de klinisch maligne als benigne plasmaceltumor wordt waargenomen. Hiervoor pleit de normalisering van verlaagde immuunglobulinespiegels na verwijdering van een solitair plasmocytoom (Hobbs 1967) alsook bij myelo-

matosis onder effectieve cytostatische therapie (Alexanian 1970). In navolging van Hirano (1968) heeft Zolla (1972) middels subcutane transplantatie van plasmaceltumoren in syngeneïsche BALB/c-muizen overtuigend kunnen aantonen dat deze tumoren in de ontvanger depressie van primaire antistofreacties veroorzaken, terwijl de secundaire reacties ogenschijnlijk ongemoeid blijven. Ook tumoren die geen paraproteïne produceerden vertoonden dit effect, terwijl miltcellen van deze tumordragende muizen letaal bestraalde dieren volledig bleken te kunnen reconstitueren. Dat in eerste instantie vooral de primaire antistofreactie bij patiënten met myelomatosis gestoord raakt is reeds in 1964 aangetoond door Cone en Uhr (1964) en berust misschien op het feit dat memorycellen minder gevoelig zijn voor de lymfocytenchâlone. Er zijn twee redenen aan te geven waarom de secundaire hypogammaglobulinemie bij de morbus Waldenström minder vaak gevonden wordt. Ten eerste vormt de macroglobulinemie een maligne fixatie in een minder gedifferentieerd stadium met daardoor mogelijk minder châloneproductie. Ten tweede localiseert deze tumor zich meer in de secundaire lymfoïde organen zodat verstoring van de micro-omgeving van het beenmerg met de daardoor secundaire panmyelopathie en belemmerde recrutering van virginale B-cellen minder uitgesproken zal zijn dan bij de hoofdzakelijk in het beenmerg gelocaliseerde ziekte van Kahler. In hoeverre polyklonale B-lymfocyten bij de ziekte van Kahler, gebruik makend van circulerend tumor-RNA, hun receptorimmunglobuline kunnen verwisselen voor het paraproteïne is nog onvoldoende bekend (Yakulis 1972, Bhoompalam 1972). Zij zouden daardoor kunnen bijdragen tot de secundaire hypogammaglobulinemie zonder echter maligne te ontaarden. Terminaal zal deze secundaire hypogammaglobulinemie zeker ook mede bepaald worden door fysiologische effecten van de tumor op de eiwitbalans en enzymactiviteiten in het lichaam (Prehn 1971). Dit komt vooral in de albuminestofwisseling tot uiting (Wells 1971).

Resteert de voorzichtige conclusie dat het „paraproteïnemie probleem” in het begin van de jaren zeventig iets minder ondoorzichtig geworden is als het in het begin van de jaren zestig was toen, geheel in de trant van de in die tijd ontluikende „nieuwe theologie”, twee Schotten opmerkten dat „the more one studies myelomatosis the more wary one becomes of dogmatic statements about it” (Innes en Newall 1961).

Hoofdstuk II

GENETISCHE ASPECTEN VAN DE HUMORALE IMMUNITEITSREACTIE

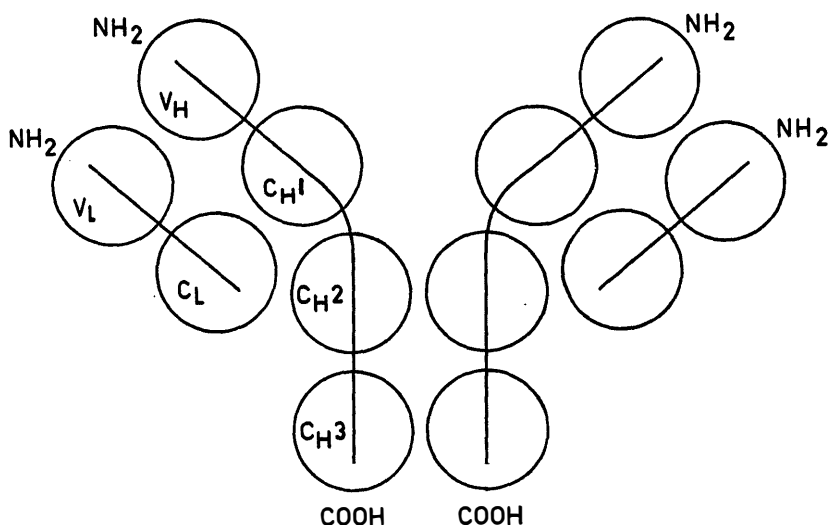
Aan humorale immuniteitsreacties liggen vele gecompliceerde celbiologische processen ten grondslag. Opvallend zijn daarbij proliferatie en differentiatie van lymfoïde cellen, alsmede productie en secretie van immuunglobulinen. Naast afferente antigeen-verwerkende processen kan men centrale, de herkenning van antigeen betreffende, mechanismen onderscheiden. De efferente component van de immuniteitsreactie wordt tenslotte gevormd door de ontwikkeling van cellen die de specifieke effectormoleculen produceren, alsook van cellen waarin het immunologisch geheugen tot uitdrukking komt. Het spreekt vanzelf dat vele genen en gencombinaties deze gecompliceerde processen bepalen en, in wisselwerking met uitwendige invloeden, reguleren (Lennox 1968).

De kwantiteit en kwaliteit van de immuunglobulinen in het bloed weerspiegelen in zekere mate de algemene staat van het antistofvormende celsysteem. Ondanks de belangrijke rol van antigene stimulatie komen ook genetische invloeden tot uiting in de hoogte van de bloedspiegels der verschillende klassen immuunglobulinen. Deze bloedspiegels bleken namelijk bij monozygote tweelingparen nauwer te correleren dan bij dizygote (Allansmith 1969, Kalff 1969). Ook in het dierexperiment is deze genetische beïnvloeding van immuunglobulinespiegels aangetoond. Muizen, ingeteeld naar de sterkte van hun antistofreacties tegen heterologe erythrocyten, verschilden tevens in de hoogte van hun immuunglobulinespiegels. Bij kruisingsproeven tussen goed reagerende muizen met hoge immuunglobulinespiegels en slecht reagerende met lage spiegels kwam codominante genetische beïnvloeding naar voren. Dit zowel voor als na immunisatie (Lieberman 1972). Muizen, op deze wijze geselecteerd en ingeteeld, bleken analoog te reageren op andere antigenen en verschilden niet wat betreft hun cellulaire immuniteit. Cytodynamische en morfologische studies hebben het waarschijnlijk gemaakt dat deze dieren zijn geselecteerd op een groep genen die de proliferatie en differentiatie van antistofvormende cellen reguleren. Deze

genen functioneren daarbij onafhankelijk van de specificiteit voor antigeen. Het aantal initieel door antigeen gestimuleerde, antistofvormende cellen en de duur van de exponentiële fase is bij beide groepen muizen gelijk (Biozzi 1972). Steekproeven uit de normale bevolking laten zien dat de longitudinale variatie van immuunglobulinespiegels slechts gering is (Allansmith 1967 b, Russchen 1969). Ook individueel is er weinig correlatie tussen de gehalten aan verschillende klassen immuunglobulinen in het bloed (Allansmith 1967 a). Terwijl de leeftijd een belangrijke variabele blijkt te zijn voor de IgA- en IgG-spiegel (Russchen 1969, Kalff 1970, Buckley 1971) is het geslacht dit voor de IgM-spiegel (Butterworth 1967, Russchen 1969, Kalff 1970, Grundbacher 1972). Tussen vrouwen met een extra X-chromosoom, normale vrouwen en mannen, bleek de IgM-spiegel evenredig met het aantal X-chromosomen te verschillen (Rhodes 1969). Amsbaugh (1972) beschrijft een muizensoort die deficiënt is wat de vorming van IgM-antistoffen betreft. Bij kruisingsproeven bleek deze kwantitatieve eigenschap een duidelijk X-gebonden overervingspatroon te vertonen. Hierbij hadden voor deze eigenschap homozygote vrouwtjesdieren beduidend lagere IgM-spiegels dan heterozygote. Dat men door intelen proefdieren kan verkrijgen die, ten opzichte van bepaalde antigenen goede of slechte antistofvormers zijn, was reeds lang bekend (Scheibel 1943). Eichman (1971) vond, bij het intelen van konijnen, dat de hoogte zowel als de heterogeniteit van antistofreacties tegen streptococcenkoolhydraat, van elkaar onafhankelijk overerfbare kenmerken waren. Met pneumococcapolysaccharide vond Pincus (1973) hetzelfde, waarbij de mate van heterogeniteit niet gecorreleerd was aan zware of lichte keten allotypen (zie blz. 49). Door middel van het opwekken van homogene antistofreacties bij konijnen en muizen heeft men in de laatste jaren meerdere, aan allotypen gekoppelde, de specificiteit van antistof bepalende genen kunnen analyseren. Eveneens heeft onderzoek met nauwkeurig gedefinieerde polypeptide-antigenen aangetoond dat het antigeen-herkenningsvermogen aan leucocyten-antigenen gekoppeld is. Door het overbrengen van cellen in letaal bestraalde dieren wist men bepaalde genetisch gestuurde stappen in T- of B-cellen te localiseren. Sommige genetisch bepaalde verschillen konden worden toegeschreven aan een enkele genetische factor,

andere processen lieten duidelijk het effect zien van vele genen (Eichmann 1971, Biozzi 1972).

Naast de uiteenrafeling van genetische factoren die immuniteitsreacties beïnvloeden in daartoe ingeteelde knaagdieren heeft structuurchemisch onderzoek aan paraproteïnen en homogene antistoffen, zowel als serologisch onderzoek, veel tot de kennis omtrent de genetica van de antistofreactie bijgedragen (Lennox 1968). In het verloop van de laatste 25 jaar is de structuur van immuunglobulinen in grote lijnen opgehelderd (Porter 1973, Edelman 1973). Immuunglobulinemoleculen blijken symmetrisch te zijn opgebouwd uit 2 paar lichte en zware polypeptideketens, onderling verbonden door disulfidebruggen, waarvan de molecuulgewichten respectievelijk ongeveer 20.000 en 50.000 bedragen. Elk van deze polypeptideketens is samengesteld uit een constant gedeelte en een stuk ($M.W. \pm 10.000$), aan de N-eindstandige kant, dat zeer sterke onderlinge heterogeniteit in aminozuursamenstelling en -volgorde laat zien en om die reden variabel genoemd wordt. Het constante deel der lichte ketens en de drie stukken, van vergelijkbare grootte, waaruit het constante deel van de zware ketens is opgebouwd, vertonen een zekere mate van overeenkomst of *homologie* in aminozuurvolgorde



hetgeen verwijst naar een samenhang in de evolutie van genen, die de verschillende peptiden bepalen. Ook de variabele delen bleken onderling homoloog maar vertonen weinig overeenkomst met de constante stukken van immuunglobulinemoleculen. Alle variabele stukken, evenals de constante delen van lichte ketens en de drie homologe gedeelten van zware ketens worden tevens gekenmerkt door „intraketens” disulfide bruggen. Op grond van deze structuurchemische bevindingen postuleerde Cunningham (1971), dat immuunglobulinemoleculen opgebouwd zijn uit domeinen, elk ruim 100 aminozuren lang, waarbij aan elk domein bepaalde functies toegeschreven kunnen worden. De heterogene aminozuursamenstelling van het variabele domein weerspiegelt daarbij het vermogen vele verschillende antigenen te binden.

In hun antigeenbindend vermogen bleken immuunglobulinemoleculen in principe 2-waardig, waarbij variabele delen van lichte en zware ketens samen de antigeenbindingsplaats vormen, die per keten slechts door 15 tot 20 aminozuren wordt bepaald. In elk variabel deel zijn tenminste 3 hypervariabele gedeelten te onderscheiden die in het intacte, opgerolde molecuul dicht bij elkaar gelegen zijn en elkaar lijken aan te vullen (Kabat 1971, Capra 1971). Daarbij zijn er bevindingen die er voor pleiten dat de zware keten meer bijdraagt tot de vorming van de antigeenbindingsplaats dan de lichte keten (Press 1971).

In 1963 deed Todd de waarneming dat verschillende klassen immuunglobulinen van konijnen identieke overerfbare verschillen (allotypen) konden bezitten. Mede op grond hiervan ontstond de hypothese dat polypeptideketens van immuunglobulinen tenminste door 2 genen bepaald worden hetgeen op grond van serologisch en biochemisch onderzoek van biklonale paraproteïnen welhaast als bewezen kan worden beschouwd (Prendergast 1966, Penn 1970, Fudenberg 1971, Yagi 1973).

Op basis van de homologie in structuur van immuunglobulinen van verschillende diersoorten en mensen heeft men de evolutie van deze moleculen kunnen reconstrueren uit een voorloper-molecuul van ongeveer 100 aminozuren met één disulfide brug. Door duplicatie van het gen, dat de samenstelling van dit molecuul bepaalde, ontstonden primordiale variabele en constante genen die via genverdubbelingen, genduplicaties en mutaties gescheiden evolueerden tot

het huidige areaal aan immuunglobulinegenen (Hood 1971). Mede op grond van de waargenomen koppeling tussen de overerfbare kenmerken van variabele en constante delen van zware ketens bij konijnen (Todd 1972), het ontbreken van koppeling tussen de groep zware-keten genen en de 2 klassen lichte-keten genen onderling, heeft men geconcludeerd dat, mogelijk op 3 verschillende chromosomen, 3 groepen immuunglobulinegenen zijn gelocaliseerd. Gekoppeld aan elke groep C-genen, die de structuur van de constante gedeelten van deze polypeptideketens bepalen is een, bij homologie-onderzoek vastgestelde, minimum aantal V-genen gelocaliseerd die de structuur van de variabele delen bepalen. Zo heeft de mens een zware-keten genenfamilie die de structuur van de constante delen van de zware ketens (γ_1 , γ_3 , γ_2 , γ_4 , a_1 , a_2 , μ_1 , μ_2 , δ en ϵ) bepaalt met daarnaast 4 genen voor de variabele zware-keten subgroepen (V_H 1, 2, 3 en 4). Vervolgens een kappa familie, die naast het constante kappaketen-gen nog uit 3 V_K -genen bestaat. De lambda-familie tenslotte wordt gevormd uit 2 genen voor het constante deel (λ_1 en λ_2) met 5 V_λ genen (Köhler 1970). Naast deze 3 groepen genen voor B-cellen, veronderstelt Cohn (1971) een vierde groep, die de structuur van de specifieke effectormoleculen van T-lymfocyten bepalen. Deze door Feldman (1972) aangetoonde, op IgM lijkende, kort levende receptormoleculen, zijn van centrale betekenis in zijn theorie betreffende het onderscheidend vermogen van het immunologisch apparaat tussen eigen en niet-eigen (Bretscher 1970, 1971). Paralyse en inductie van antigeengevoelige cellen impliceert in deze theorie de herkenning van respectievelijk één en twee antigenen determinanten op het immunogene molecuul.

Door middel van immunofluorescentie-onderzoek is komen vast te staan dat individuele B-cellen uiteindelijk differentiëren tot effectorcellen die alleen in staat zijn tot productie van één soort immuunglobuline, waarbij slechts een van twee aanwezige allele genen tot expressie komt (Pernis 1971). Bij dit differentiatieproces blijken alleen C- en V-genen op *hetzelfde* chromosoom samen te gaan in de productie van immuunglobuline-polypeptideketens (Mage 1971 a). Recombinaties tussen C- en V-genen zijn zeldzaam (Mage 1971 b, Kindt 1972, Eichmann 1973). Terwijl, voor zover bekend, van alle andere autosomale genen beide allelen hun expressie vinden, is alleen de X-chromosoominactivatie bij de vrouw vergelijkbaar met dit fenomeen.

meen van „allelic exclusion” (Lyon 1972). Het is waarschijnlijk dat „allelic exclusion” plaats vindt na contact met antigeen (Anderson 1972). Op welk subcellulair niveau samenvoeging van V- en C-genen optreedt staat nog niet vast. Immuunglobuline-polypeptideketens hebben slechts één groeipunt en de grootte der ribosomen voor lichte en zware ketens komen overeen met de molecuulgewichten van deze polypeptiden. Dit alles maakt waarschijnlijk dat transcriptie plaats vindt van een messenger-RNA voor de hele keten zodat translocatie van V- naar C-genen op RNA of DNA-niveau moet plaatsvinden (Hood 1971).

Teneinde de grote variabiliteit in structuur van het antigeen bindende gedeelte van immuunglobulinen te verklaren zijn meerdere theorieën geopperd, die in essentie in 2 groepen te verdelen zijn maar elkaar niet hoeven uit te sluiten. Enerzijds wordt een groot aantal overerfbare V-genen gepostuleerd die het totaal van mogelijke antigeenbindingsplaatsen op zware en lichte ketens bepalen (Hood 1971). Anderzijds worden, uitgaande van een minimum aantal V-genen, mutatie- en recombinatieprocessen verondersteld, die, in prolifererende en differentiërende lymfoïde cellen, tot diversificatie van de V-genen leiden (Gally 1970, Jerne 1971, Cohn 1971). Voor de verdedigers van eerstgenoemde theorie is het een uitdaging verklaringen te zoeken voor de overerfbare kenmerken van de variabele delen der zware ketens bij konijnen en de species of fylogenetisch specifieke aminozuren op bepaalde plaatsen in de variabele delen van immuunglobuline-polypeptideketens (Capra 1971).

De genoemde structurele heterogeniteit van immuunglobulinen, zoals dit bij biochemisch onderzoek naar voren komt, vindt men ook weerspiegeld in de grote verscheidenheid aan antigene determinanten, die een ontvanger herkent, wanneer men immuunglobuline als antigeen gebruikt. Al naar gelang de fylogenetische relatie met de donor, kan men de antigene determinanten die de ontvanger herkent, indelen in 3 groepen:

Isotypen zijn gemeenschappelijk aan alle individuen van een bepaalde soort en alleen herkenbaar door een heterologe ontvanger. Deze antigene determinanten zijn gelocaliseerd op de constante gedeelten der immuunglobulinemoleculen en hebben er toe geleid deze in te delen in klassen, subklassen en typen.

Allotypen zijn overerfbare verschillen tussen isotypen onderling, binnen een bepaald species, vooral goed te herkennen door homologe ontvangers.

Idiotypen zijn antigene eigenschappen van specifieke antistoffen, die zowel voor donor als antigeen kenmerkend zijn en die als regel vóór immunisatie niet in het serum van de donor worden aangetroffen (Oudin 1967). Het zijn antigene determinanten die vooral door allotypisch isologe, homologe ontvangers goed worden herkend. *Individuele antigene specificiteit* (Westendorp Boerma 1957, Kunkel 1963) beschrijft de met idiotypie vergelijkbare specificiteit van paraproteïnen. Idiotypie en individuele antigene specificiteit kan men beschouwen als kenmerken van individuele kolonies immuunglobuline producerende cellen (Hopper 1971).

Al deze immunochemisch herkenbare verschillen berusten niet alleen op verschillen in primaire structuur van de samenstellende polypeptideketens, maar ook op hun conformatie. De localisatie van de antigene determinant en de eraan ten grondslag liggende primaire structuur, kunnen verschillen. Bij denaturatie en splitsing van immuunglobulinen kunnen deze antigene eigenschappen verloren gaan (Todd 1972).

Allotypie weerspiegelt de polymorfie van immuunglobulinegenen. Bestudering ervan heeft veel bijgedragen tot de kennis omtrent de genetica van deze eiwitten en hun evolutie (Natvig 1968, Van Loghem 1969, 1970 a en 1971). Bij de mens zijn tot nu toe alleen kenmerken gevonden van genen die de constante delen van de gammaketens (Gm-allotypen), alpha-2 keten A₂m-allotypen) en de kappaketens (Inv-allotypen) bepalen. Bij konijnen is daarenboven polymorfie aangetoond voor de variabele keten loci, a, x en ij, van de zware keten familie (Mage 1971 b, Todd 1972, Kim 1973). Bij mensen is in het overervingspatroon geen koppeling gevonden tussen allotypen, bloedgroepen of andere serumeiwitgroepen. De concentratie van de IgG-subklassen bleek samen te hangen met het allotype van die eiwitten. Dit zou kunnen wijzen op de mogelijkheid dat mutaties van genen leidt tot verschillen in de synthesesnelheid van de producten die zij bepalen (Ceppellini 1972). Als gevolg van de koppeling tussen immuunglobulinegenen binnen de reeds beschreven genenfamilies (zwarte keten, kappa en lambda), worden allotypische specificiteiten in vaste combinaties of *allogroepen* aan het nageslacht

doorgegeven. Vermoedelijk als gevolg van selectieve invloeden blijken hierbij bepaalde combinaties in verschillende etnische groepen te prevaleren. De meest voorkomende allogroepen in het caucasische ras zijn:

$$\begin{array}{ccccc} \gamma 2 & - & \gamma 3 & - & \gamma 1 & \text{loci} \\ n+ & & b & & f & \\ n- & & g & & za(x) & \end{array}$$

Recombinaties hiertussen zijn zeldzaam (Van Loghem 1970 b). Bij konijnen zijn analoge bevindingen gedaan (Dubiski 1972). Ook allotypische specificiteiten van variabele delen der zware ketens worden in deze dieren in bepaalde voorkeurscombinaties met allotypen der constante delen aangetroffen, hetgeen wijst op nauwe koppeling tussen deze C- en V-genen.

De idiotypische of individuele antigene specificiteiten (I.A.S.) bleken, in tegenstelling tot de isotypische en de meeste allotypische specificiteiten, gelocaliseerd te zijn op het variabele gedeelte van het immuunglobulinemolecuul (Grey 1965). Directe samenhang met de antigeenbindingsplaats werd waarschijnlijk doordat in sommige systemen het antigeen dat de antistof met het desbetreffende idiootype had opgewekt, de reactie tussen dat idiootype en het daar tegen gerichte antiserum kon remmen, alhoewel nooit volledig blokkeren (Williams 1968, Hopper 1971, Wilson 1971). Meerdere malen bleek een mengsel van menselijk gammaglobuline de precipitatiereactie van paraproteïne met zijn anti-I.A.S.-serum te remmen (Grey 1965, Hurez 1968, Wilson 1971). Ook Oudin (1971 a) vond dat het idiootype van antisalmonella-antistoffen van bepaalde konijnen voorkwam op antisalmonella-antistoffen van andere willekeurig gekozen konijnen. Alhoewel een mengsel van gammaglobuline remming veroorzaakte van de kwantitatieve precipitatiereactie van myeloom-eiwit met zijn anti-I.A.S.-serum, werd dit bij bindingsproeven met radioactief gemerkte paraproteïnefragmenten ($F(ab^1)_2$) niet waargenomen (Wilson 1971). Omdat bij bindingsreacties minder antigene determinanten betrokken zijn dan bij precipitatiereacties, is geconcludeerd dat onder idiotypische specificiteiten, naast kruisreagerende, sommige volledig uniek voor het desbetreffende immuunglobuline zijn. Opgemerkt dient te worden dat onderhavige antigene specificiteiten alleen bij paraproteïnen en antistoffen met beperkte heterogeniteit vastgesteld kunnen worden. Tussen paraproteïnen van inge-

teelde BALB/c-muizen met antifosforylcholine-activiteit, werd meerdere malen individuele antigene kruisspecificiteit gevonden. Deze kruisreagerende eiwitten hadden dezelfde type lichte ketens en op grond van identieke peptidekaarten en aminozuurvolgordes van N-eindstandige gedeelten der lichte ketens, was het waarschijnlijk dat deze immuunglobulinen structureel identieke variabele polypeptideketens bezaten (Potter 1970, Sher 1971). Paraproteïnen met anti- β (1,6)D-galaktaanactiviteit hadden identieke variabele delen der lichte ketens. De variabele delen der zware ketens vertoonden eveneens sterke overeenkomst in structuur. De individuele antigene specificiteit daarentegen was voor al deze eiwitten verschillend (Rudikoff 1973). BALB/c-paraproteïnen met anti- α (1,3) dextraan-activiteit hebben identieke lambdaketens. Op grond van verschillen in antigeenbinding- en recombinatie-experimenten met heterologe lichte ketens werd waarschijnlijk dat overeenkomst in idiotype niet altijd op structurele identiteit behoeft te berusten (Carson 1973). Ook door Oudin (1971 b) was dit gevonden. Verschillende fracties antistoffen tegen ovalbumine van kippen bleken eenzelfde idiotype te bezitten. Deze fracties verschilden onderling echter met betrekking tot de affiniteit ten opzichte van het oorspronkelijke antigeen en hun vermogen zich aan heteroloog ovalbumine te binden. Bij de mens werd uitgebreide idiotypische kruisspecificiteit gevonden tussen groepen koude-agglutinen (Williams 1968) en monoklonale anti-gammaglobuline-antistoffen (Kunkel 1973, 1974). In beide gevallen was de antigeenbindingsplaats in de idiotypische specificiteit betrokken. Volgorde onderzoek op 2 kruisreagerende antigammaglobuline-antistoffen bracht identiteit aan het licht in de hypervariabele stukken van de zware keten, waarvan de variabele delen tevens tot dezelfde subgroep behoorden (V_H III). Tot nu toe bleken de lichte ketens van al deze antigammaglobuline-antistoffen van hetzelfde type en van eenzelfde variabele subgroep en subsubgroep te zijn (V_L IIIb).

Toen Eichmann (1971) bij konijnen uit een familie, die op immunisatie met streptokokkenkoolhydraat met homogene antistofreacties reageerden, idiotypische kruisreactiviteit tussen deze antistoffen vond, werd het duidelijk dat idiotypie ook een overerfbare eigenschap was. Idiotypen bleken genetisch bepaalde kenmerken te zijn, gelocaliseerd op de variabele delen der immuunglobulinen. Het werd

waarschijnlijk dat door selectie op homogene antistofreacties het spectrum van alternatieve V-genen werd vernauwd. Ook tussen antistreptokokkenkoolhydraat (Eichmann 1972) en antihapteen-antistoffen (Kuettner 1972) van verschillende muizen uit eenzelfde isogene stam werd idiotypische kruisreactiviteit gevonden. Kruisingsproeven tussen ingeteelde muizenstammen lieten een autosomaal dominant overervingspatroon zien. Hierbij werd tevens koppeling gevonden met allotypen van genen, die de constante delen van immuunglobuline-moleculen bepalen. Er bestond in het overervingspatroon geen koppeling tussen idiotypen en leucocyten-antigenen (Sher 1972, Blomberg 1972, Eichmann 1973 a, Pawlak 1973 a, b). Recombinatie tussen idiotype en C-gen allotype werd tot nu toe eenmaal waargenomen (Eichmann 1973 b). Koppeling tussen idiotype en allotype was ook bij konijnen gevonden (Eichmann 1971), waarbij, behoudens één uitzondering (Kindt 1973 a), tevens koppeling bleek te bestaan tussen idiotype en het allotype van het variabele deel der zware keten (Kindt 1973 b, Braun 1973). De frequenties waarmee de verschillende idiotypen bij ingeteelde diersoorten worden waargenomen verschillen zoals ook voor allotypen is gevonden. Ook in dieren met hetzelfde genotype blijkt de kwantitatieve expressie van een bepaald idiotype te variëren hetgeen doet vermoeden dat niet-genetische factoren hierop van invloed zijn (Eichmann 1973 a, Kindt 1973).

Idiotypische of individuele antigene specificiteit berust dus op antigene determinanten van variabele delen van immuunglobuline-moleculen waaraan twee basale elementen te onderkennen zijn. Het een houdt direct verband met de binding van antigeen, wordt er door veranderd en is gemeenschappelijk aan antistoffen met dezelfde bindingsspecificiteit. De andere factor hangt eveneens samen met de antigeenbindingsplaats, is wellicht niet modificeerbaar door antigeen en weerspiegelt de polymorfie van V-genen (Kunkel 1974, Weigert 1974). Tijdens de ontogenie zouden mutaties van oorspronkelijk verschillende V-genen, door selectiedruk van antigeen, mogelijk tot overeenkomstige structuren in variabele delen kunnen leiden. Serologisch zou dit als idiotypische kruisreactiviteit worden waargenomen. Eenzelfde mechanisme zou verantwoordelijk kunnen zijn voor het ontbreken van idiotypische kruisreactiviteit onder antistoffen met verschillende specificiteiten bepaald door oorspron-

kelijk identieke V-genen. Voor de herkenning van de meeste immunogenen zijn zowel B- als T-cellen noodzakelijk. In B-cellen is deze herkenning gelocaliseerd in de producten van de in deze lymfocyten actieve V_H , V_κ en V_λ -genen. Hun kwaliteit bepaalt de antistofreactie van het desbetreffende individu. Zo bleek het idiotype van een IgA λ -paraproteïne met antidextraanactiviteit niet voor te komen bij ingeteelde muizenstammen die weinig reageerden op dit antigeen (Carson 1973). Cohn (1972) kenmerkt deze genen dan ook als „immune response” genen.

De herkenning van het dragergedeelte van immunogene stoffen door T-cellen wordt bij muizen en cavia's bepaald door genen die in hun overervingspatroon gekoppeld zijn aan de genen van het histocompatibiliteitscomplex (Benacerraf 1972). Deze eveneens auto-somaal dominante genen reguleren indirect de kwaliteit en kwantiteit van antistofreacties. Zij werden ontdekt door immunisatie-experimenten bij ingeteelde proefdieren. Hierbij werd onder andere gebruik gemaakt van hapteenconjugaten van synthetische polypeptide-antigenen. Zo bepalen bijvoorbeeld in cavia's het (poly-L-lysine)-gen, het daaraan nauw gekoppelde (L-glutamine 60, L-alanine 40)-gen, alsmede hun allele, c.q. pseudo-allele (glutamine 50, L-tyrosine 50), de tegen deze antigenen gerichte cellulaire immuniteit. Tevens beïnvloeden zij de antistofreactie tegen de aan deze stoffen gekoppelde haptenen. Ook ontdekte men ingeteelde muizenstammen die verschilden in de kwantiteit van antistofreacties tegen bepaalde immunogene polypeptiden. Deze eigenschap bleek zijn expressie in T-lymfocyten te vinden. Bestraalde slecht reagerende muizen, die gereconstitueerd werden met thymuslymfocyten van goede reagerende dieren, vertoonden op desbetreffend antigeen een goede antistofreactie. Zij vormden hierbij antistoffen met hun eigen allotype. Ook wanneer een dergelijk molecuul gekoppeld werd aan een, voor slecht reagerende dieren immunogeen dragereiwit (bijvoorbeeld runderserumalbumine), vormden zij evenveel antistof als goed reagerende muizen. Door middel van kruisingsproeven is uitgemaakt dat bij muizen deze Ir-1 genen gelocaliseerd zijn tussen het H-2d en het H-2k locus, die de leucocyten-antigenen bepalen. Uit experimenten van Hammerling (1973) bleek dat het T-cel defect bij slecht reagerende muizen op een stoornis in de proliferatie en diffe-

rentiatie van IgG-voorlopercellen berust. Terwijl primaire IgM-reacties gelijk zijn en beide diersoorten B-lymfocyten hebben met IgG-receptoren, vormen de slecht reagerende muizen geen IgG-antistoffen en -memorycellen.

Voor het ontwikkelen van leukemie op infectie met het Gross-virus bleek de gevoeligheid van muizen nauw samen te hangen met bepaalde leucocyten-antigenen (Lilly 1964). Ook de ontdekking van aan leucocyten-antigenen gekoppelde immuunreactiviteit (zie boven) stimuleerde het onderzoek naar de samenhang tussen histocompatibiliteitsantigenen en bepaalde ziekten. Door Bodmer (1972) werd gepostuleerd dat de enorme polymorfie onder transplantatie-antigenen verband houdt met de evolutie van een cel-celherkennings-systeem. Een dergelijk systeem lijkt noodzakelijk voor de differentiatie en morfogenese van multicellulaire organismen. Bij de mens werden onder andere statistisch significante relaties gevonden tussen bepaalde leucocyten-antigenen en de ziekte van Hodgkin, lupus erythematodes en myastenia gravis. Het gedrag van ingeteelde muizen op verschillende tumorvirussen varieert. Verschillende mogelijkheden zijn geopperd die de relatie tussen leucocyten-antigenen en infectiegevoeligheid voor deze virussen zouden kunnen verklaren (McDevitt 1972). De dominant overerfbare gevoeligheid voor het Friendvirus zou op overeenkomst in structuur met leucocyten-antigenen kunnen berusten. Ook zouden deze antigenen als receptor voor het virus kunnen fungeren. De daarentegen dominant overerfbare weerstand tegen het Grossvirus lijkt meer met aan leucocyten-antigenen gekoppelde immuniteitsreacties verband te houden.

Naast de hierboven beschreven meer specifieke immuunreactiviteit zal ook genetisch bepaalde algemene immuunreactiviteit van belang zijn voor het ontstaan van bepaalde ziekten. Subcutaan getransplanteerde sarcomen in muizen met zwakke humorale reactiviteit bijvoorbeeld vertoonden alle regressie, vermoedelijk doordat weinig blokkerende antistoffen gevormd werden (Biozzi 1972).

De biosynthese van immuunglobulinen hebben wij hier buiten beschouwing gelaten. Over de genetische regulatie daarvan is nog weinig bekend (Askonas 1974).

Samenvattend zal men genetische factoren, die mogelijk van invloed zijn op het ontstaan van plasmaceltumoren, in twee groepen kunnen indelen. De eerste groep bepaalt de algemene humorale reac-

tiviteit van het individu. Zij komt onder andere tot uiting in de hoogte der immuunglobulinespiegels. Men kan er de familiale hypogammaglobulinemieën onder rekenen maar in principe ook genetische defekten van niet-specifieke afweersystemen (b.v. chronische familiale granulomatose). De tweede groep omvat al die genetische factoren die de specifieke humorale reacties beïnvloeden. Hierbij zijn zowel de aan allotypen gekoppelde genen die de idiotypen bepalen, als de vermoedelijk aan het histocompatibiliteitscomplex gekoppelde „immune response” genen van belang.

Hoofdstuk III

FAMILIAIR VOORKOMEN VAN MYELOMATOSIS

Wanneer een betrekkelijk weinig voorkomend ziektebeeld bij een patiënt en een of meer van zijn familieleden wordt waargenomen, wekt dit meestentijds de veronderstelling dat erfelijke factoren bij het ontstaan van deze ziekte een rol spelen. Het incidenteel voorkomen van een bepaalde aandoening in families kan echter even goed het gevolg zijn van louter toeval of veroorzaakt worden door een stelselmatig inwerkende schadelijke invloed uit het milieu. In het geval dat een bepaalde ziekte echter gemiddeld vaker bij bloedverwanten van patiënten blijkt voor te komen, dan in de doorsnee bevolking, is het van belang uit te maken wat de relatieve invloed is van genetische en milieu factoren. Een belangrijke genetische invloed wordt waarschijnlijk wanneer de frequentie van voorkomen bij familieleden tenminste het tienvoudige bedraagt van die in de doorsnee bevolking (Penrose 1953). Blijkt een bepaalde ziekte inderdaad genetisch bepaald te zijn dan kan uit de wijze van overerving van een dergelijke aandoening getracht worden uit te maken of de genoemde genetische invloed monofactorieel dan wel multifactorieel van aard is.

Hoewel het familiair voorkomen van myelomatosis meerdere malen is beschreven (Tabel I) ontbreken in de literatuur gegevens waaruit de frequentie van het familiair voorkomen van deze ziekte met enige mate van betrouwbaarheid is af te leiden.*) Om een betrouwbare schatting te kunnen maken zou men een groot aantal families moeten onderzoeken. Omdat myelomatosis zich meestal op oudere leeftijd openbaart zal men bij retrospectief onderzoek op de moeilijkheid stuiten voldoende gegevens omtrent overleden familieleden te krijgen. Bij prospectief onderzoek zal men familieleden gedurende de rest van hun leven willen vervolgen.

Na wat in het eerste hoofdstuk ten aanzien van de pathogenese van myelomatosis gezegd is lijkt het voorstelbaar dat de wijze van ontstaan variabel is en dat verschillende genetische en niet-genetische factoren in een wisselend samenspel tot eenzelfde ziekte kunnen voeren.

Dat myelomatosis ook bij 4 paar echtgenoten is waargenomen

*) zie blz 65.

(Kyle, 1971) hoeft niet alleen te betekenen dat milieu-invloeden van belang kunnen zijn. Deze waarneming kan ook op louter toeval berusten of op het feit dat twee mensen met myelomatosis toevallig met elkaar getrouwd zijn. Het zou van belang zijn hieraan verder onderzoek te wijden.

Paraproteïnemie is het meest constante biochemische verschijnsel dat met plasmacellenneoplasie gepaard gaat. Ook paraproteïnemie op zich genomen komt familiair voor (Axelsson 1965, Wysocki 1965, Spengler 1966, Williams 1967, Berlin 1968, Michaux 1968, Petite 1970, Glauser 1970). Er zijn meerdere argumenten aan te voeren die er voor pleiten dat factoren die het ontstaan van myelomatosis veroorzaken dezelfde zijn als die welke verantwoordelijk zijn voor paraproteïnemie in het algemeen. Ten eerste is de leeftijdsverdeling van voorkomen van paraproteïnemie dezelfde als die voor myelomatosis (Axelsson 1966, Streiff 1971). Ten tweede is myelomatosis en essentiële paraproteïnemie meerdere malen in eenzelfde familie waargenomen (Spengler 1966, Williams 1967, Berlin 1968, Grant 1971, Meyers 1972) en ten derde is ook de overgang van „benigne” paraproteïnemie naar myelomatosis beschreven (Norgaard 1964, 1971, Danon 1967, Dryll 1969, Bilski Pasquier 1968, Snapper 1971). Hoewel Seligmann (1967) bij familieleden van patiënten met de ziekte van Waldenström alleen paraproteïnen van de IgM-klasse aantrof, bleken bij broer-en-zusters van patiënten met dezelfde ziekte in het familie-onderzoek van Kalff (1969) ook paraproteïnen van de IgA en IgG-klasse voor te komen. Ook door Fine (1973) is dit gevonden. Ofschoon de beschikbare gegevens erop wijzen dat bij familiale paraproteïnemieën deze afwijkingen bij voorkeur eenzelfde immuunglobulineklasse betreffen lijkt er een absoluut onderscheid dienaangaande niet te bestaan. Zeker op het niveau van de bevolking als geheel benadert de frequentie van voorkomen van de verschillende serologische typen (klassen, subklassen, allotypen) myelomatosis en macroglobulinemie die van de frequenties van de genen, die de verschillende serologische typen bepalen, vermenigvuldigd met het percentage waarmee de spiegels van de verschillende klassen of subklassen immuunglobulinen gemiddeld voorkomen (Kunkel 1968). Dit rechtvaardigt de veronderstelling dat het ontstaan van myelomatosis en macroglobulinemie geheel willekeurig verloopt en dat beide ziektebeelden op dezelfde wijze tot stand komen. In tegenstelling tot

TABEL I

Auteur	Familie relatie	Leeftijd bij diagnose	Jaar van diagnose	Consang- uiniteit	Paraproteïne
Cleyndert (1921)	propositus zuster				
Meyerding (1925)	propositus tante				
Doornik en Stokvis (1928)	propositus broer				
Von Nida (1952)	proposita moeder	21 55	1947 1948		
Mandema en Wildervanck (1954)	proposita zuster vader zuster	63 65 64	1954 1952	geen	γ
Nadeau (1956)	propositus zoon dochter	58 67 66	1922 1951 1954		β
Herrell (1958)	propositus broer moeder	53 55	1952 1956		+
Castleman (1959)	propositus broer	70			
Hirsch (1959)	proposita zuster	63 57	1958 1949		γ
Manson (1961)	proposita zuster	77 67	1949 1955		
Grossman (1963)	propositus broer				
Leoncini (1963)	proposita zuster	60 67	1962 1959		IgA λ
Thomas (1964)	propositus zuster	56 60	1956 1959		β
Alexander (1965, 1967)	propositus broer zuster	58 67 72	1948 1961 1964		IgG IgG

Bence Jones proteïnurie	Pathologische plasmacellen in het beenmerg	Botafwijkingen O =osteoporose MM=multipele myelomen DM =diffuse myelomatosis SP =solitair plasmocytoom	Bijzonderheden
		MM	pathologische beenfractuur
		MM MM	
	+	SP	
	+	MM	
+	40 %	MM	
+		O+MM	werveltumor pernicieuze anemie
		MM MM MM	
+	+	MM MM MM	
+	+	MM O+MM	pernicieuze anemie
	+	MM	8 jaar na bestraling en excisie plasmocytoom in de neus
+	+	MM MM	
	25 %	O	
	+	O	
	61 %	O+MM	
λ	+	MM	
	65 %	O	
	60 %	MM	
+	+	MM	
—	+	MM	
—	30 %	MM	

TABEL I (vervolg)

Auteur	Familie relatie	Leeftijd bij diagnose	Jaar van diagnose	Consang- uiniteit	Paraproteïne
Spengler (1966)	proposita tante (SM) zuster	54 66	1964 1958 1965		IgA
Robbins (1967)	propositus broer	57 59	1944 1947		
Berlin (1968)	propositus moeder	50 81	1965 1966		IgA κ ; IgG κ IgG κ
Talerman (1969)	propositus moeder				
Manigand (1970)	proposita dochter	71 47	1968 1969		IgG IgA κ
Kyle (1971)	propositus echtgenote	59 58	1968 1968		IgG κ IgA κ
	proposita echtgenoot	72 64	1965 1956		γ
	proposita echtgenoot	61 51	1963 1957		β
	proposita echtgenoot	71 59	1969 1954		IgG κ
Whitehouse (1971)	propositus zuster				
Meyers (1972)	proposita	55	1965	geen	IgG λ κ
	oom (FM)	59	1937		
	oom (FM)	88	1971		IgG λ λ
	moeder	69	1948		
	broer	45	1953		
	broer	61	1967		IgA λ κ ; IgG λ λ
Goldstone (1973)	proposita moeder	60 84	1968 1972		IgA IgG

Bence Jones proteïnurie	Pathologische plasmacellen in het beenmerg	Botafwijkingen O = osteoporose MM = multiële myelomen DM = diffuse myelomatosis SP = solitair plasmocytoom	Bijzonderheden
	+	MM	
	+	MM	ziekte van Brill-Symmers
—	+	SP→MM	
	+	O+SP	
	7,5 % 18 %	MM O	sedert 1950 aplastische anemie
≈	39 % 51 %	O MM	
—	49 % 22,5 %	O	28 jaar gehuwd; een kind geen afwijkingen
—	25 % +	MM MM	39 jaar gehuwd; drie kinderen geen afwijkingen
≈	84 % 16 %	O+MM MM	6 jaar gehuwd; twee kinderen geen afwijkingen
≈	32 % 17 %	O MM	
+	± +	MM	
+	+	MM	
+	+	MM	
—	50 % 12 %	MM O	

wat van myelomatosis bekend is, dient wat betreft het familiair voorkomen van paraproteïnemie, ongeacht het klinisch beeld, het onderzoek van Williams (1967) vermeld te worden. Deze onderzocht van 33 patiënten met paraproteïnemie, waaronder 17 personen met myelomatosis, 334 familieleden. De frequentie (7) waarmee paraproteïnemie bij deze familieleden bleek voor te komen verschilde significant ($p=0,049$) van de frequentie (1) bij 311 familieleden van 24 naar leeftijd en geslacht vergelijkbare controlepersonen. In vergelijking met de leeftijdsafhankelijke frequentie die Axelsson (1966) in de bevolking van een Zweedse provincie vaststelde, was het aantal paraproteïnen in de leeftijdsgroep van 30 tot 50 jaar bij familieleden van propositi met paraproteïnemie significant toegenomen bij een overschrijdingskans (p) $< 0,001$. Men zou hieruit de voorzichtige conclusie mogen trekken dat familiair voorkomen van paraproteïnemie niet alleen door het toeval wordt bepaald maar dat ook erfelijke factoren daarbij een rol spelen.

De gepubliceerde gegevens ten aanzien van het familiair voorkomen van paraproteïnemie en myelomatosis laten zich niet gemakkelijk verklaren uit een eenvoudig overervingspatroon volgens de wetten van Mendel.

Voor zover bekend zijn identieke tweelingen tot nu toe altijd discordant gebleken wat betreft het voorkomen van myelomatosis, macroglobulinemie, paraproteïnemie en de soms erbij voorkomende chromosomale afwijkingen**) (Snapper 1971). Alleen de door Ogawa (1970) beschreven patiënt met myelomatosis en zijn fenotypisch gezonde identieke tweelingbroer hadden beiden naast normale cellen aneuploïde cellen met een grote verscheidenheid aan chromosomale afwijkingen. Daarbij was een extra chromosoom in de G-groep de meest constante afwijking. Deze afwijkingen, waargenomen in metafasen van in kweek gebrachte cellen uit het perifere bloed waren bij patiënt meer uitgesproken dan bij zijn tweelingbroer.

Kalff (1969) en Seligmann (1967) hebben aannemelijk kunnen maken dat er een genetische predispositie aan het ontstaan van de aan myelomatosis verwante macroglobulinemie van Waldenström ten grondslag ligt. Wanneer de gegevens uit de onderzoekingen van deze auteurs worden samengevat blijken twee (0,4 %) van de 519 familieleden van 82 propositi met macroglobulinemie aan deze ziekte te lijden. Dit is duidelijk verhoogd ten opzichte van de frequentie van

**) zie blz. 65

voorkomen van macroglobulinemie in de doorsnee bevolking. Engle (1969) schat deze frequentie op een vijfde tot een tiende van die van myelomatosis, welke in Nederland 0,000028 bedraagt. Het geschatte percentage in de doorsnee bevolking (0,000005) valt ver buiten de betrouwbaarheidsgrenzen van het waarschijnlijkheidsinterval van 0,4 % dat men in de tabel voor de binomiale verdeling bij $N=500$ aantreft (Diem en Lentner 1971).

Op grond van structuurchemisch onderzoek aan paraproteïnen alsmede het feit dat paraproteïnen soms antistofactiviteit blijken te bezitten is het onwaarschijnlijk dat defecten van genen die de structuur van deze eiwitten bepalen in belangrijke mate verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van paraproteïnemie (Kunkel 1968, Metzger 1969). Dit is dan ook de reden dat men doorgaans het ontstaan van paraproteïnemie aan een regulatiestoornis in de antistofsynthese toeschrijft (Lennox 1968). Vanuit het oogpunt van mogelijk structurele en voor het ontstaan van paraproteïnemie misschien specifieke afwijkingen van immuunglobulinemoleculen heeft men gezocht naar overeenkomsten tussen paraproteïnen van personen uit één familie. Hierbij is op de eerste plaats gespeurd naar overeenkomsten in isotypie, allotypie en individuele antigene specificiteit van paraproteïnen. Volledige identiteit tussen paraproteïnen is echter met precipiterende systemen nooit gevonden (Seligmann 1967, Williams 1967, Glauser 1970). Alleen Seligmann (1967) vond in een familie, waarvan twee broers allebei aan macroglobulinemie van Waldenström leden en wier moeder een voorbijgaand IgM-paraproteïne had, dat de individuele antigene specificiteiten van de paraproteïnen van de broers ook in het serum van de moeder voorkwamen. Grant (1971) onderzocht met behulp van peptidekaarten het λ -Bence Jones eiwit van een patiënte met myelomatosis en de λ -ketens van een IgG-paraproteïne bij haar zoon. Overeenkomsten werden niet gevonden.

In het eerste hoofdstuk is uiteengezet hoe, gezien het verloop van de rijping van de antistofreactie, langdurige antigene stimulatie of beperking van het aantal beschikbare antistofvormende voorlopercellen, het optreden van paraproteïnemie kunnen bevorderen. Paraproteïnemieën zijn nogal eens van voorbijgaande aard en plasmaceltumoren moeten tenminste ongeveer 50 gram wegen willen de geproduceerde paraproteïnen in het eiwitspectrum zichtbaar worden. Dit zal tot gevolg hebben dat een schatting van het aantal plasmacel-

tumoren altijd aan de lage kant is. Op grond van datgene wat in het eerste hoofdstuk gezegd is met betrekking tot de rijping van de antistofreactie (blz. 11) zal een genetische predispositie die van belang is voor het ontstaan van paraproteïnemie en myelomatosis gezocht kunnen worden onder de volgende vectoren, waaruit dit rijpingsmechanisme is samengesteld. Allereerst is het niet uitgesloten dat paraproteïnemie veroorzaakt wordt door mutaties waardoor bepaalde antistofvormende voorlopercellen op grond van uitzonderlijk hoge affiniteit abnormaal grote groeipotentie krijgen (Haber 1971). In het geval dat dergelijke mutaties gameten betreffen mag men veronderstellen dat paraproteïnen selectief in bepaalde klassen optreden of bepaalde antistofspecificiteiten bezitten. Hiervoor zijn echter nooit aanwijzingen gevonden. Voorts zou het mogelijk kunnen zijn dat de *mate van verscheidenheid* onder de, voor een bepaald immunogeen, beschikbare antistofvormende voorlopercellen door een genetische oorzaak beperkt is. Tenslotte zal de *proliferatiecapaciteit* van antistofvormende cellen, die van cellulaire regulatiemechanismen afhankelijk is, in de overwegingen ten aanzien van een genetische predispositie betrokken moeten worden. Voor deze laatste twee hypothesen zijn de volgende argumenten aan te voeren. Ten eerste is de structurele variabiliteit van specifieke antistoffen aanzienlijk en wordt mede bepaald door de grote mate van polymorfie van immuunglobulinegenen, zoals dit serologisch o.a. in allotypie tot uitdrukking komt. Met name de antigeenbindingsplaatsen van antistofmoleculen worden waarschijnlijk door zeer veel polymorfe V-genen bepaald. Hieruit volgt dat de variabiliteit onder antistofvormende voorlopercellen, gerekend naar hun antigeenbindend vermogen, in de doorsnee bevolking waarschijnlijk normaal verdeeld zal zijn. Het maakt weinig uit of men hierbij van de „germline” of van de „somatic mutation”-theorie uitgaat. Een mogelijke beperking van het arsenaal immuunglobulinegenen, met name van die voor het variabele deel, zou onder andere kunnen optreden bij personen die op een groot aantal van deze loci homozygoot zijn. Ten tweede zal ook de proliferatiecapaciteit van antistofvormende cellen bepalend kunnen zijn voor het ontstaan van paraproteïnemie. Gelet op de experimenten van Biozzi (1971), waarbij bleek dat deze proliferatiecapaciteit bij muizen door een groot aantal genen werd bepaald, zal ook bij de mens de genetische predispositie, voor zover die de proliferatie-

capaciteit van antistofvormende cellen bepaalt, multifactorieel van aard zijn.

Samenvattend kan worden gesteld dat er wat myelomatosis betreft te weinig gegevens bekend zijn om een uitspraak te kunnen doen over het al of niet bij toeval familiair voorkomen van deze ziekte. In de meeste der gepubliceerde gevallen van familiair voorkomen van paraproteïnemie en myelomatosis ontbreken helaas gegevens over de andere familieleden. Hierdoor is het onmogelijk een beeld te krijgen over de wijze van overerving van de mogelijk genetische factor die verantwoordelijk is voor het ontstaan van deze afwijkingen. Wat paraproteïnemie betreft, waarover relatief iets meer gegevens bekend zijn, is het waarschijnlijk dat deze afwijking op zich genomen niet slechts bij toeval familiair voorkomt. Mochten de oorzaken voor paraproteïnemie en myelomatosis als geheel dezelfde zijn dan zou dit kunnen betekenen dat ook myelomatosis niet alleen toevallig familiair voorkomt.

*) Voor myelomatosis zijn in tabel D, Bijlage, de sterftecijfers voor Nederland uit de jaren 1961 tot en met 1972 vermeld. Deze werden ons door de hoofdafdeling gezondheidsstatistiek (hoofd: drs. J. W. H. van den Berg) van het Centraal Bureau voor de Statistiek ter beschikking gesteld. In de periode 1968—1972 bedraagt de gemiddelde sterftefrequentie aan myelomatosis onder mannen en vrouwen samen 2,8 op de 100.000. Interessant is te zien hoe zich de laatste jaren een verschuiving heeft voorgedaan in de leeftijdsspecifieke frequentie van de sterfte aan myelomatosis. Hierbij blijkt deze frequentie duidelijk met het toenemen van de leeftijd te stijgen. De toename van de sterftefrequentie aan myelomatosis in de laatste jaren komt vrijwel geheel voor rekening van de toename bij vrouwen, zodat myelomatosis de laatste jaren even vaak bij mannen als bij vrouwen blijkt voor te komen. Overeenkomstige bevindingen zijn door Martin (1961) en Waldenström (1970) vermeld. Over de oorzaak ervan kan alleen gespeculeerd worden. De frequentie van voorkomen van myelomatosis is niet voor alle rassen gelijk. McPhedran (1972) stelde over de jaren 1963 tot 1968 in de stad Atlanta (Ga., U.S.A.) bij blanken een frequentie vast van 2,1 per 100.000 en bij negers van 4,0 per 100.000. Dit ondanks het feit dat neoplasma's in het algemeen vaker bij blanken dan bij negers worden gediagnosticeerd. Alleen in de oudste leeftijdsgroep (70—80 jaar) was er geen verschil.

**) Zowel bij patiënten met myelomatosis als bij die met de ziekte van Waldenström worden aneuploïde karyotypen gevonden waarbij een extra chromosoom passend in de A of B-groep het meest frequent is. Dit MG of „monoclonal gammopathy”-chromosoom (Houston 1967) wordt bij myelomatosis en macroglobulinemie in respectievelijk 35 en 79 percent van de gevallen gezien. Daarnaast worden bij myelomatosis ook vaak extra chromosomen ter grootte van de C, F en G-groep aangetroffen (Siebner 1969). Ook bij personen met essentiële paraproteïnemie blijken deze cytogenetische afwijkingen voor te komen (Francke 1970). Gezien de variabiliteit in morfologie van het MG-chromosoom en op grond van het feit dat dit chromosoom ook bij myelocytaire en lymfoblastenleukemieën is

gevonden, rijst de vraag of dit chromosoom een echt „marker”-chromosoom genoemd mag worden zoals het Philadelphiachromosoom dit is voor chronische myeloïde leukemie (Houston 1967). Daarbij komt dat deze chromosomale afwijking vaak gepaard gaat met vele andere niet-specifieke afwijkingen van het karyotype zoals toch eigenlijk bij elke vorm van neoplasie wordt gezien. Francke (1970) uitte de veronderstelling dat de aanwezigheid van dit MG-chromosoom bij essentiële paraproteïnemie een ongunstige prognose betekende. De aanwezigheid van dit afwijkende autosoom zou een uiting kunnen zijn van grotere chromosomale instabiliteit met dienstegevolge toenemende kans op maligne ontarding. Het al of niet vinden van dit afwijkende chromosoom wordt echter ook door steekproefvariabiliteit bepaald en door de omvang en mate van disseminatie van de tumor (Anders 1966). Voor de plasmaceltumor hoeft deze laatste faktor niet direct op een meer maligne karakter van deze neoplasie te wijzen.

Hoofdstuk IV

BESPREKING VAN DE PATIËNTEN *)

Bij dit familieonderzoek zijn wij uitgegaan van al die patiënten met myelomatosis, die van januari 1970 tot en met maart 1973 in de Interne Kliniek (Hoogleraar-directeur: Prof. Dr. E. Mandema) van het Academisch Ziekenhuis te Groningen, werden behandeld en die bereid waren hun medewerking aan dit onderzoek te verlenen. Tevens werd enigermate met de bereikbaarheid van de familieleden rekening gehouden. Na maart 1973 werden nog enkele patiënten onderzocht met betrekking tot bloedgroepen, immuunglobuline-allotypen en leucocytenantigenen.

Het eerste klinische onderzoek van deze patiënten vond plaats op de afdelingen hematologie (hoofd: Prof. Dr. H. O. Nieweg), algemene interne (hoofd: Prof. Dr. E. Mandema), reumatologie (hoofd: Prof. Dr. J. J. de Blécourt) en endocrinologie (hoofd: Prof. Dr. H. Doorenbos). De contrôle van deze patiënten en de begeleiding van de cytostatische en radiotherapeutische behandeling geschiedde echter door de afdeling hematologie in samenwerking met het Radiotherapeutisch Instituut (hoofd: Prof. Dr. H. C. Stam) van het A.Z.G.

De diagnose myelomatosis werd gesteld op grond van duidelijke toename van min of meer atypische plasmacellen in het beenmerg, paraproteïnemie c.q. Bence Jones-proteïnurie en/of radiologisch vaststelbare osteolytische haarden dan wel osteoporose.

Omdat onze belangstelling op de eerste plaats uitging naar de pathogenese van dit ziektebeeld hebben wij bij de beschrijving van de ziektegeschiedenissen vooral aandacht geschonken aan gegevens met betrekking tot vroeger doorgemaakte ziekten. Ook het verloop van het ziekteproces had onze aandacht omdat dit het natuurlijke beloop zou kunnen illustreren. Voor een meer volledige en gedetailleerde beschrijving van deze ziekte mag verwezen worden naar de monografieën van Mandema (1956) en Snapper (1971).

De laatste jaren is duidelijk geworden dat een lange presymptomatische fase met tumorproliferatie en -differentiatie aan het verschijnen van myelomatosis voorafgaat. Dit betekent dat deze ziekte

*) De in dit hoofdstuk geplaatste nummers verwijzen naar desbetreffende ziektegeschiedenissen in de bijlage.

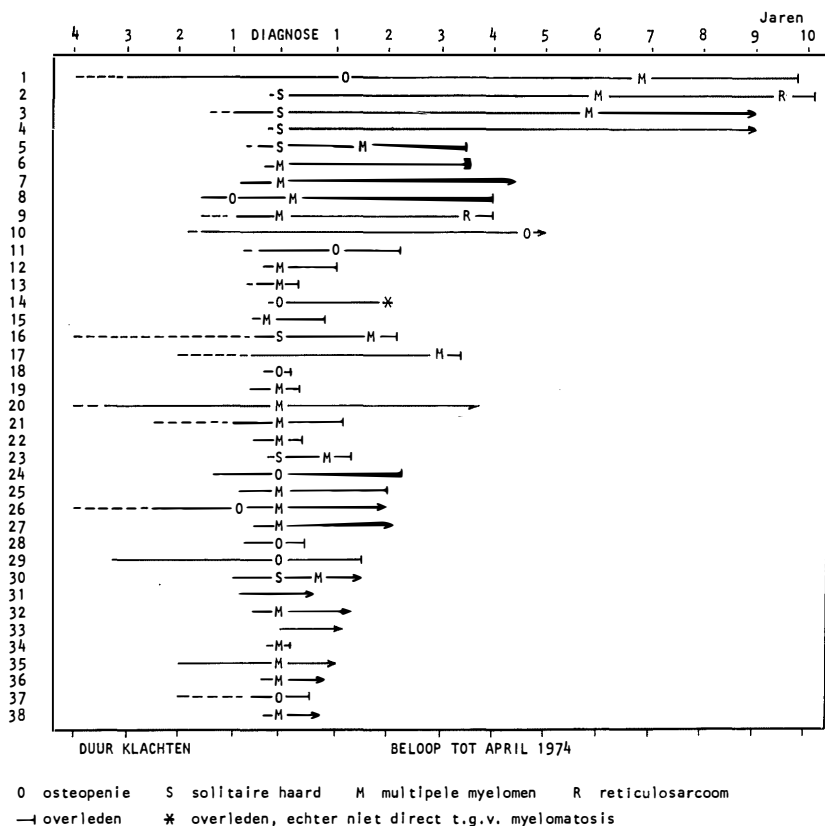
meestal in een eindstadium wordt gediagnosticeerd, wanneer botpijnen, spontaanfracturen, infecties en nierfunctiestoornissen optreden. Hierbij dringt zich de vergelijking op met een ijsberg, waarvan het grootste gedeelte aan het zicht onttrokken is. Bij een bespreking van het natuurlijke beloop van deze tumor is het zinvol zich de algemene kenmerken van neoplasie in gedachten te houden. Naast proliferatie van neoplastische plasmacellen heeft differentiatie plaats waardoor groeivertraging optreedt. Er vanuit gaande dat plasmaceltumoren louter exponentieel groeien berekende Hobbs (1967, 1969), uit verdubbelingstijden van paraproteïnespiegels, de duur van de presymptomatische fase. Voor IgG, IgA en lichte keten myelomen kwam hij gemiddeld op respectievelijk 33, 21 en 11 jaar. In enkele gevallen echter viel het begin van de tumorgroei vóór de bevruchting! Sullivan en Salmon (1972) kwamen op grond van waarnemingen met betrekking tot tumorregressie op een meer realistische schatting van gemiddeld 5 jaar (zie hoofdstuk I). Salmon (1970) berekende dat, bij diagnose, de tumormassa ongeveer 500 gram weegt en dat reeds eerder, bij ongeveer 50 gram tumor, het geproduceerde paraproteïne in de eiwitelectroforese zichtbaar wordt.

Een tweede factor, die voor het natuurlijke beloop van myelomatosis van belang is, vormt de neoplastische progressie. Dit betekent dat een aanvankelijk benigne plasmaceltumor maligne wordt of dat de graad van maligniteit toeneemt. Patiënt 17 is hiervan een sprekend voorbeeld. De mutagene eigenschappen van alkylerende stoffen zullen hierbij zeker van invloed zijn. Naast „growth-rate escape”, zoals bij patiënt 17, onderscheidt Hobbs (1971) bij hernieuwde groei onder cytostatische therapie „simple”, „Bence Jones”, „mutation” en „non-paraprotein escape”.

Zoals ook bij onze groep patiënten het geval is blijkt een solitaire haard vaak het eerste symptoom te zijn (zie tabel II). Bij retrospectief onderzoek van 188 personen met myelomatosis vonden Innes en Newall (1961) dat alleen het stadium (solitair of multipel) van de ziekte bij diagnose duidelijk correleerde met de overlevingsduur. Diffuse myelomatosis werd alleen in het eindstadium herkend. Wanneer bij toeval een paraproteïne gevonden wordt kunnen zich dezelfde diagnostische moeilijkheden voordoen als bij het vaststellen van een solitair plasmocytoom. Op morfologische gronden is meestal niet met zekerheid uit te maken of de tumor goed- dan wel kwaad-

aardig is. De gradering tussen de verschillende vormen van neoplasie is bij plasmaceltumoren daarvoor te geleidelijk (Mandema 1956). Mede op grond van overwegingen, die de veronderstelling rechtvaardigen dat myelomen vrijwel altijd metastasen zullen zijn van een extramedullair gelocaliseerde primaire haard, is het waarschijnlijk dat solitaire plasmocytomen meestentijds slechts schijnbaar solitair zijn. Solitaire plasmocytomen waarbij nimmer metastasering gevonden wordt kunnen per exclusionem als vormen van benigne plasmacellenneoplasie beschouwd worden.

Uit het verloop van het ziekteproces bij onze patiënten (tabel II) krijgt men de indruk dat het optreden van radiologisch waarneembare myelomen parallel loopt aan het voortschrijden van het maligne



Tabel 2.

proces. Deze verandering in groeiwijze, van diffuse naar sarcomateuze groei, is waarschijnlijk eveneens een vorm van neoplastische progressie. Pasmantier (1969) vond dat extramedullaire localisaties van het myelomateuze proces histologisch vaker grotere atypie vertoonden en vermoedelijk meer maligne waren. De overlevingsduur van patiënten met extramedullaire localisaties was echter gemiddeld 9 tot 12 maanden langer dan die met tot het skelet beperkte meer diffuse vormen. De verklaring voor deze ogenschijnlijke discrepantie is vermoedelijk gelegen in het feit dat meer sarcomateus groeiende plasmocytomen éérder gediagnosticeerd worden. Eenzelfde redenering gaat op voor extramedullaire plasmocytomen van bovenste luchtwegen, farynx en oesophagus. De relatief lange overlevingsduur van deze patiënten en het feit dat vaak pas na jaren het volledige beeld van myelomatosis ontstaat is in overeenstemming met de door Innes (1961), Hobbs (1967) en Salmon (1970) gepostuleerde lange presymptomatische fase. Ook het feit dat bij zogenaamd benigne paraproteïnemieën pas na 6 tot 24 jaren het typische beeld van myelomatosis kan ontstaan (Nordgaard 1964, 1971) past in deze visie. Er is onvoldoende reden te veronderstellen dat deze klinische vormen van plasmacellenneoplasie aparte pathologische entiteiten zijn.

Uit de anamnese van driekwart van onze 38 patiënten bleek dat zij vroeger vrij ernstige ziekten hadden doorgemaakt (zie tabel III*). Bij 19 van hen speelde een ontstekingsproces daarbij een centrale rol. 15 Patiënten hadden anamnestic, bij onderzoek of bij obductie afwijkingen die met chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen in verband gebracht kunnen worden. Wellicht door misschien pre-existente of mogelijk secundaire hypogammaglobulinemie en de daarmee samenhangende gevoeligheid voor luchtweginfecties is deze frequentie (39 %) geen juiste weergave van het werkelijke voorkomen van C.A.R.A. onder patiënten met myelomatosis. Tweemaal werd bij obductie micronodulaire levercirrose aangetroffen (18, 29). Ramsbott (1967) vond bij 61 (29 %) van 205 patiënten met myelomatosis een ernstig ziekteproces in de anamnese. Bij 16 was dit een bacteriële infectie. Dertig hadden een ernstig trauma met fracturen doorgemaakt, hetgeen slechts bij 3 van onze serie patiënten het geval was.

*) zie blz. 74

Dat ernstige ontstekingen betrekkelijk veelvuldig in de voorgeschiedenis van onze patiënten voorkomen pleit voor excessieve stimulatie van het lymfoïde systeem als factor van belang voor de pathogenese van myelomatosis.

De ziektegeschiedenis van patiënt 21 steunt de veronderstelling dat ook een immuundeficiëntie aan het ontstaan van myelomatosis ten grondslag kan liggen. Tien jaar voordat myelomatosis bij haar werd gediagnostiseerd, werd bij toeval in het serum een verlaging van het gehalte aan IgG en IgM gevonden. Het IgA-gehalte was diffuus (compensatoir?) verhoogd. De gedemonstreerde elektroforesepatronen laten, in verloop van tijd, de geleidelijke ontwikkeling naar een IgA-paraproteïne zien! Rubin (1969) beschrijft in zijn monografie (blz. 168) een vergelijkbare patiënt. Het betreft een 58-jarige man bij wie naast bronchiëctasieën hypogammaglobulinemie gevonden werd. Röntgenonderzoek van skelet, nieren en maagdarmkanaal als ook het beenmergpunctaat bracht voor deze laatste bevinding geen oorzaak aan het licht. Negentien maanden daarna werd een gamma-2 paraproteïne in het serum vastgesteld. Nu waren er aanwijzingen voor osteoporose en in het elektroferogram van de urine zat een betaglobulineband. Het beenmergpunctaat was „reactive” zonder atypische plasmacellen. Toen deze man na ongeveer 2 maanden overleed werden bij obductie multipale myelomen gevonden.

De ziektegeschiedenissen van de patiënten 1, 16, 20, 26 en 29 suggereren een lange „asymptomatische” fase.

Patiënte 1 ontwikkelde geleidelijk aan een normochrome normocytaire anemie. Patiënt 16 heeft jaren last van zijn linker knie wat mogelijk op het begin van het proces in linker femur wijst. Op wervelfoto's van patiënt 20, gemaakt een jaar voordat de diagnose werd gesteld, was achteraf destructie van de 5e lumbale wervel te zien. De neuralgische pijn in linker onderarm, waarmee patiënte 26 de chirurg bezocht, vier jaar voordat objectief vaststelbare afwijkingen optraden, doet achteraf reeds het begin van de amyloidosis vermoeden. Patiënte 29 had sedert 10 jaar klachten passend bij het syndroom van Raynaud en ruim 5 jaar huidbloedingen voordat haar algemene toestand dusdanig verslechterde dat zij hulp zocht.

Uit de ziektegeschiedenissen van de in dit hoofdstuk beschreven patiënten komt vrijwel het hele spectrum aan verschijnselen naar voren waaronder myelomatosis zich kan manifesteren.

Pijn blijkt bij 2/3 van de hier beschreven ziektegevallen het eerste symptoom te zijn. Patiënt 7 had bij het eerste onderzoek reeds ernstige pijn zonder dat radiologisch *skeletafwijkingen* zichtbaar waren. Meestal in de rug gelocaliseerd wordt zij uitgelokt door vertillen of een gering trauma. Wordt deze soms sluipend beginnende en meestal als zeer bedreigend ervaren pijn niet als zodanig herkend, dan kan dit bij mogelijk daartoe gepredisponeerde personen „afwijkend” gedrag uitlokken (7, 20, 26). Snapper (1971) schrijft deze pijn toe aan microfracturen van bottrabekels (20). Dit weer ten gevolge van een, door de plasmaceltumor geïnduceerde verandering in het metabolisme van botweefsel, vergelijkbaar met hyperparathyreoïdie, osteomalacie of postmenopausale osteoporose. Deze opvatting wordt gesteund door studie van Nichols en Cohen (1969) die in vitro bij 12 patiënten met myelomatosis het metabolisme van tumor- en botweefsel bestudeerden. Hierbij werd geen correlatie gevonden tussen de veranderingen in beide weefsels. De waarnemingen met betrekking tot het botweefsel wezen eerder op stimulatie van haar biosynthetische activiteit dan op remming. De productie van collageen en collagenase echter was niet verhoogd! Ook *veranderingen in het bloedbeeld*, de megaloblastaire (Mandema 1956) en soms sideroblastische kenmerken (Catovsky 1971) van het hemopoëtische weefsel zullen eerder aan verstoring van het metabolisme te wijten zijn, dan aan verdringing (8).

Bij 8 personen stonden *gewrichtsklachten* op de voorgrond (1, 3, 5, 8, 16, 17, 26 en 32). Suggestief is de ziektegeschiedenis van patiënt 5 bij wie vrijwel gelijktijdig met de plasmacellenneoplasie het beeld van reumatoïde arthritis ontstond. Evenals dat bij patiënt 2, die passagère gewrichtslasten kreeg, het geval was, bestond er aanvankelijk een duidelijke IgM-verhoging. Vermoedelijk door de secundair optredende hypogammaglobulinemie daalde de titer van de reumafactor. Zijn paraproteïne bleek geen reumafactoractiviteit te bezitten (Dr. J. A. M. Snijder, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Groningen). Ook bij de patiënten 1, 3 en 17 werd aanvankelijk de diagnose reumatoïde arthritis gesteld. Bij patiënt 1 werd eenmaal een Rose-test van 1 : 256 waargenomen. Seronegativiteit bij deze patiënten laat zich deels verklaren door de secundaire hypogammaglobulinemie, deels mogelijk door adsorptie van de reumafactor aan

het paraproteïne. Bij de patiënten 16 en 32 berustten de gewrichtspijnen op bij het gewricht gelocaliseerde plasmocytomen. Patiënte 26 had amyloïd in de gewrichtskapsels. Bij deze patiënte ontwikkelde zich het volledige klinische beeld van *paramyloïdosis of primair amyloïd* met macroglossie, carpal tunnel syndroom en „shoulder pads”. Amyloïdosis renis had bij patiënt 31 een nefrotisch syndroom tot gevolg. Bij patiënte 29 waren ecchymosen op het bovenlichaam, onderarmen en rond de ogen, zonder noemenswaardige stollingsstoornissen, symptomatisch voor amyloïdosis (8, 3). Barth (1969) kent aan deze bloedingsneiging pathognomonische betekenis toe. Zij is het gevolg van amyloïdafzetting in corium en huidvaten (Snapper 1971, Keiser 1973). Glenner en medewerkers (1972) zijn er onlangs in geslaagd amyloïdfibrillen oplosbaar te maken en te zuiveren. Hun preparaten waren qua structuur homogeen en vertoonden immunochemische overeenkomst met lichte ketens. Amyloïdpreparaten van een patiënt met primaire en een met secundaire amyloïdosis bleken beide structuurchemisch homoloog met kappa ketens te zijn. In andere gevallen vertoonden de amyloïdfibrillen overeenkomst met voornamelijk de N-eindstandige variabele delen van lichte ketens. Ook Bence Jones eiwitten, onder fysiologische omstandigheden blootgesteld aan proteolytische enzymen, bleken soms eigenschappen van amyloïd aan te nemen. Deze studies hebben duidelijk de relatie tussen immuunglobulinen en sommige, doch niet alle, vormen van amyloïd aangetoond. Men kan hierin een rechtvaardiging vinden om patiënten met amyloïdosis te behandelen met melfalan.

Bloedingsneiging was bij 5 patiënten (3, 8, 11, 19 en 29) uit deze serie een opvallend verschijnsel. De met paraproteïnemie gepaard gaande stoornissen in het stollingsmechanisme zijn nogal gevarieerd. Deutsch (1972) onderscheidt naast voor paraproteïnemie kenmerkende veranderingen die, welke ook bij andere tumoren gevonden kunnen worden. Deze laatste zijn de thrombopenie door beenmerg „verdringing” en de vermeerdering van fibrinogeen, faktor VIII en V, hetgeen uiting zou kunnen zijn van compensatoire overproductie. Dit zou namelijk het gevolg van een geringe verbruikscoagulopathie kunnen zijn doordat uit tumorcellen mogelijk kleine hoeveelheden thromboplastisch materiaal vrijkomt (Sanchez-Avaloz 1969).

In sommige gevallen blijkt het paraproteïne als een specifiek anticoagulans te functioneren. Daarnaast worden stollingsfactoren

TABEL III.

Patiënt	Status- nummer	♀ ♂	Geboorte- jaar	Vroegere ziekten	Klachten aard	duur in maanden	Jaar van diagnose	Paraproteïne bloed urine	Bence Jones
1	4477	V	1901	1918 nierontsteking vanaf 1944 reuma- tische klachten 1961 anemie, IgA-verhoging	gewrichtsklachten moe	(48)	1963	IgA λ	—
2	16031	M	1922	longontsteking 1961 maagbezwaren 1963 hoesten, opgeven, piepen	pijn in de nek	1	1964	IgG λ	—
3	56666	V	1905	reumatiek	pijn in de rechter schouder	12	1965	IgG κ	—
4	49632	V	1908		zwelling linker bovenkaak	1	1965		—
5	63420	M	1917		gewrichtsklachten pijn linker heup prikkelingen linker been	6	1967	IgG κ	—
6	67193	M	1902	maagklachten chronisch hoesten 1966 galblaas- operatie 1967 longontsteking	moe, vermagerd, vage rugpijn, plotseling dubbelzien	3	1967	IgA λ	—
7	72906	M	1937	de bof	rugpijn na tillen	10	1968	IgG κ κ	+
8	72329	V	1893	1955 prolaps- en varicesoperatie	moe, huidbloedingen stijve en pijnlijke rechter schouder	18	1968	IgG κ κ	—
9	75121	V	1899	1916 meningitis 1920 cholecystec- tomie 1929 appendectomie herniotomie ovariëctomie rechts	moe, vermagering pijn in bovenbuik en rug	12(60)	1969	IgG κ κ	—
10	77667	M	1906	voorhoofdsholte- ontsteking	moe, vage rugpijn krachtsverlies rechter been	24	1969	IgA λ	—

Pathologisch beenmerg	Myelomen	Osteoporose	Bijzonderheden	Serum- creatinine mg %	Creatinine- klaring ml/min	Hypercalciëmie	Doodsoorzaak	Cyto- statica continu inter- mitterend	Radiotherapie	Jaar van overlijden	Overlevings- duur (maanden)
+	+	+	anemie spontaan fracturen protrusio bulbi urinewegsinfecties	0,9	88	—	cachexie	+		1973	120
+	+	+	recidiverende luchtwegsinfecties gewrichtsklachten			—	cachexie obductie: reticulosarcoom	+	+	1974	120
+	+		gewrichtsklachten, sinusitis chronica, sputuminfecties, spontaanfracturen	0,9		—		+	+		>108
—	+			1,0		—			+		>108
+	+	+	reumatoïde arthritis radiculaire prikkeling protrusio bulbi	0,7		—	cachexie	+	+	1970	42
+	+		hypertensie, N. III parese, T.I.A. sputuminfecties met hemoptoë spontaanfracturen	1,2		—	links decompensatie, infarct?	+		1971	42
+	+		renaal zoutverlies spontaanfracturen radiculaire prikkeling	1,6	40	+		+	+P*	+	>54
+	+		proef van Rumpel-Leede positief anemie, leucopenie, linksdecompensatie sepsis	0,8	160	—	cachexie	+		1972	48
+	+		urinewegsinfecties pancytopenie	0,9	75	—	sepsis obductie: bronchiëctasieën, reticulosarcoom	+		1973	48
+	—	+	perifere neuropathie linker been herpes zoster linker been T.I.A., luchtweg- infecties, sepsis	1,2	96	—		+			>60

TABEL III (vervolg).

Patiënt	Status- nummer	♀ ♂	Geboorte- jaar	Vroegere ziekten	Klachten aard	duur in maanden	Jaar van diagnose	Paraproteïne bloed urine	Bence Jones kookproef
11	53992	M	1906	1950—51 tbc 1966 diabetes mellitus 1968 BSE 94 mm	neus- en tandvlees- bloedingen slechter zien, moe recidiverende luchtweginfecties	6	1969	IgGκ	+
12	80107	V	1896	kortademigheid en hoesten 1958 coxarthrose 1965 bestraling voor epithelioma basocellulaire linker slaap	zwelling rechter slaap blauwe plekken kortademig, enkeloedeem	3	1969	IgAλ	—
13	83045	M	1916	1932 geelzucht 1936 beenbreuk	rugpijn na tillen	3	1970	κ	—
14	82004	M	1902	als kind asthma spataderen	plotseling koorts, malaise, hoesten, pijn linker zijde	1	1970	IgGκ —	—
15	84945	M	1911	2x longontsteking chronisch hoesten	pijn linker zijde en schouder	5	1970	IgAλ λ	—
16	89772	M	1909	sedert 10 jaar reumatiek linker knie	collumfractuur links na val	6	1970	IgGκ κ	+
17	80644	M	1910	1923 operatie hernia inguinalis 1944 difterie tot 1964 vaak luchtweginfecties, sedertdien influenza vaccinaties	sedert 1968 gewrichtsklachten tendinitis nodosa vermagering folliculaire pyodermie	8 (24)	1970	IgGλ —	—
18	85714	M	1901	1962 hartaanval adipositas, hypertensie, chronisch hoesten	pijn in rug, moe, dorst kortademigheid	3	1970	κ	—
19	86795	M	1906		moeheid bloedingsneiging bewustzijnsstoor- nissen luchtweginfectie	6	1970	IgAλ —	—
20	86856	M	1922	1959 ongeval 1968 niergruis 1969 bronchitis, osteoporose	rugpijn	48	1970	κ κ	—

Pathologisch beenmerg	Myelomen	Osteoporose	Bijzonderheden	Serum- creatinine mg%	Creatinine- klaring ml/min	Hypercalcëmie	Doodsoorzaak	Cyto- statica continu inter- mitterend	Radiotherapie	Jaar van overlijden	Overlevings- duur (maanden)
+		+	hyperviscositeits- syndroom furunculose candidiasis	1,0	116	—	longembolie	+	+	1971	27
+	+		anemie, linksdecompensatie spontaanfractuur pneumonie urinewegsinfecties	0,9		—/+	cachexie	+	+	1970	12
+	+	+	maagbloeding	6,0	14	+	nierinsufficiëntie	+P		1970	2
+	+	+	chronisch hoesten infiltraat linker OK met interpleuraal vocht	1,8	50	—	longembolie of hartinfarct	+		1972	24
+	+		parese rechter arm en rechter been spontaanfracturen	0,8	80	—		+	+	1971	9
+	+		anemie syndroom van Horner	1,2	53	—/+	nierinsufficiëntie sepsis	+	+	1971	25
+	+		arthrosis deformans induratio penis plastica recidiverende huid- en luchtwegsinfecties	1,0	133	—/+	nierinsufficiëntie	+	+	1973	40
+	+	+	galstenen	7,1		+	nierinsufficiëntie, sepsis obductie: micronodulaire levercirrhose, vetnecrose			1970	1/3
+	+		verlengd expirium met ronchi hyperviscositeit plasmacelleukemie	1,4	25	—	nierinsufficiëntie, sepsis	+		1970	2
+	+	+	symptomatische neurose spontaanfractuur	2,5	32	+		+			>42

TABEL III (vervolg).

Patiënt	Status- nummer	♀ ♂	Geboorte- jaar	Vroegere ziekten	Klachten aard	duur in maanden	Jaar van diagnose	Paraproteïne bloed urine	Bence Jones kookproef
21	6327	V	1904	1919 spaanse griep 1950 vagotomie prolapsoperatie 1960 adipositas, hypertensie 1961 ulcus duodeni hypogamma- globulinemie 1968 paralyse agitans	bandvormige bovenbuikspijn rugpijn braken	12(30)	1971	IgAλ λ	—
22	88464	V	1911		rugpijn krachtsverlies benen	6	1971	κ	—
23	90737	M	1896	herniotomie	claviculafractuur na val, waarna vaste zwelling ontstond	0,5	1971	IgGκ —	—
24	84997	M	1901	1942 maagresectie 1962 appendectomie 1965 galstenen 1971 hernia dia- fragmatica	periodiek rug- en bovenbuikspijn	16	1971	IgGκ κ	—
25	91720	M	1920	vaak hoesten met piepen 1930 appendectomie 1944 tonsillectomie, middenoor- en nierontsteking	rugpijn	9	1971	IgGκ κ	—
26	93856	V	1917	1960, '62 curretages 1962 uterusexterp- atie 1967 pijn linker onderarm	pijn in rug en schouders hees, gewrichts- zwellingen, vermagering	30	1972	κ	—
27	96643	M	1906	1969 appendectomie 1971 adenotomie	zwelling voor linker oor, moe pijn in linker boven- been	6	1972	IgGλ —	—
28	96450	M	1899	1957 karbunkel	recidiverende sputuminfecties pijn in de borst vermagerd	8	1972	IgAκ κ	—
29	96542	V	1913	sedert 1962 Ray- naudklachten 1971 navelbreuk- operatie chronisch hoesten	bloeduitstortingen moe vermagerd	36	1972	IgAκ κ	—

fractuur beenmerg	Myelomen	Osteoporose	Bijzonderheden	Serum- creatinine mg %	Creatinine- klaring ml/min	Hypercalcëmie	Doodsoorzaak	Cyto- statica continu inter- mitterend	Radiotherapie	Jaar van overlijden	Overlevings- duur (maanden)
+	+	+	luchtweginfecties spontaanfractuur plasma viscositeit 4,9	1,0	79	+		+		1972	13
+	+		dwarslaesie lucht- en urineweg- infecties	0,6		—		+	+	1971	4
+	+		arthrosis deformans			—	sepsis	+	+	1972	15
+		+	chronisch hoesten	1,2	82	—	bronchopneumonie, sepsis	+	+	1973	28
+	+	+		1,1	51	—/+	nierinsufficiëntie, sepsis	+	+	1973	24
+	+	+	carpal tunnel syndroom „shoulder pads“ macroglissie spontaanfracturen	0,8	93	+		+			>24
+	+		spontaanfractuur	1,0	109	—			+	+	>24
+	+	+	dementie	0,9	80	—	bronchopneumonie?		+	1972	5
+		+	amyloïdosis ascites	1,0	38	—	decompensatio cordis obductie: micronodulaire levercirrhose	+		1974	18

TABEL III (vervolg).

Patiënt	Status- nummer	♀ ♂	Geboorte- jaar	Vroegere ziekten	Klachten aard	duur in maanden	Jaar van diagnose	Paraproteïne bloed urine	Bence Jones kookproef
30	99219	M	1910	1957 appendectomie	rugpijn	12	1972	κ	—
31	A2137	M	1930	1947 lichte long- ontsteking	beklemd bij inspanning	10	1972	IgGκ κ	—
32	99917	V	1913	vaak blaas- ontsteking 1967 prolapsoperatie	pijn en krachte- loosheid in rechter arm	6	1973	κ	—
33	A449	V	1931	keelontstekingen	plotseling koude ril- lingen, hoge koorts	0	1973	IgGλ —	—
34	A707	V	1897	gynaecologische operatie	pijn in bovenbuik en rug	1	1973	IgAκ	+
35	54249	V	1913	1930 recidiverend tonsillitis 1944 longontsteking, pleuritis 1966 meno- metrorragieën; mitraal vitium 1967 röntgencastratie 1968 polyneuritis e.c.i. 1971 bronchitis herpes labialis diabetes melli- tus	pijn linker heup	24	1973	IgAλ —	—
36	82059	M	1890	1957 pyelolitho- en nefrotomie 1970 niersteenkolië pyurie	en rugpijn met prikkelingen in benen	3	1973	IgAκ —	—
37	89687	M	1918	Raynaudklachten 1969 cervicale arthrose alcoholisme	rugpijn	6(24)	1973	κ	—
38	A3316	M	1914	1945 halscyste- operatie 1970 longontsteking	pijn in rug, heup en nek	3	1973	IgGκ —	—

Pathologisch beenmerg	Myelomen	Osteoporose	Bijzonderheden	Serum- creatinine mg,%	Creatinine- klaring ml/min	Hypercalciëmie	Doodsoorzaak	Cyto- statica continu	inter- mitterend	Radiotherapie	Jaar van overlijden	Overlevings- duur (maanden)
	+			0,9	—				+P	+		>18
+			nefrotisch syndroom decompensatio cordis	1,6	46	—			+P			
+	+		perifere parese rechts urinerweginfectie	1,5	40	+			+			>16
+			metastatische abcessen	0,9	75	—			+P			>14
+	+		dehydratie epileptische verschijnselen	5,7	11	+	anemie, nierinsufficiëntie, sepsis obductie: bronchiëctasieën, emfyseem		+		1973	1
+	+		chronisch hoesten	1,0		—/+			+P			>12
+	+	+	spontaanfractuur	1,2	50	±			+P	+		>10
+		+	chronisch hoesten arthrosis deformans	4,7	17	—	anemie, nierinsufficiëntie		+P		1973	6
+	+	+	chronisch hoesten	0,9	155	—			+P			>8

*P = in combinatie met prednison.

nogal eens aspecifiek aan het paraproteïne geadsorbeerd (19). Onder locale omstandigheden kunnen deze factoren weer vrijkomen en door hun hoge concentratie ter plaatse tot *thrombose* aanleiding geven! Verstoring van de fibrinepolymerisatie als ook van de plaatjesaggregatie is relatief frequent (3, 11, 29). Ook verhoogde plasma-viscositeit (7, 11, 15, 17, 19, 21, 28) en *cryoglobulinemie* (1, 31, 37) kunnen door stoornissen in de circulatie tot huid- en slijmvliesbloedingen aanleiding geven (11, 19). Vaak echter worden afwijkingen in het stollingsmechanisme vastgesteld zonder dat dit tot een hemorrhagische diathese voert. Ernstige verstoringen van het stollingsmechanisme werden bij patiënt 11 waargenomen. Naast een typisch hyperviscositeitssyndroom had hij bij stollingsonderzoek (Dr. C. Th. Smit Sibinga) een sterk gestoorde plaatjesfunctie en een stoornis in de fibrinepolymerisatie. Mogelijk was er ook een tekort aan stollingsfactoren door adsorptie aan het paraproteïne. De man overleed tenslotte aan massieve longembolieën! Een vergelijkbaar ziektegeval beschrijft Sanchez-Avaloz (1969). Van de 376 patiënten met myelomatosis, die bij het onderzoek van het Medical Research Council in Engeland waren betrokken, overleed 3 % ten gevolge van longembolie (14?) (Catovsky e.a. 1970).

Hoewel de intrinsieke viscositeit van IgG een derde is van die van IgM is door hoge concentratie, polymerisatie en cryoprecipitatie het *hyperviscositeitssyndroom* ook bij myelomatosis geen zeldzaam verschijnsel (Kopp 1967, Pruzanski 1972, Lindsley 1973). De IgG₃-subklasse zou in vergelijking met andere IgG-subklassen eerder tot aggregatie neigen. Patiënt 11 had een paraproteïne van de IgG₁-subklasse. Patiënten 19 en 21 hadden IgA-paraproteïnen, waarbij dat van patiënt 19 sterke polymerisatie vertoonde zoals bleek uit onderzoek van serum met de analytische ultracentrifuge. Hierbij werden 5 IgA-fracties gevonden (6,0 S - 8,0 S - 9,9 S - 11,6 S en 13,0 S) waarvan de 8 S-fractie de voornaamste was (Biochemisch laboratorium R.U. Groningen). In tegenstelling tot wat bij de individuele patiënt gevonden wordt is er geen relatie tussen de mate van plasma-viscositeit en de symptomatologie bij verschillende patiënten. Dit is waarschijnlijk het gevolg van het feit dat het hyperviscositeitssyndroom mede bepaald wordt door vergroting van het plasmavolume, stollingsstoornissen, thrombopenie, cryoprecipitatie en de toestand van het vaatstelsel.

De *secundaire hypogammaglobulinemie* bij patiënten met plasmaceltumoren kunnen tot ernstige infectieuze complicaties aanleiding geven. Bij patiënt 14 kwam myelomatosis aan het licht door een bronchopneumonie, mogelijk gesuperponeerd op een longembolie. Patiënte 33 kreeg peracut *sepsis* door *Haemophilus influenzae*, zonder dat een duidelijke porte d'entrée gevonden werd. Bij nog twee andere patiënten (9, 10) was sepsis een belangrijke complicatie, bij zes (11, 16, 18, 19, 23, 34) mede de doodsoorzaak.

Bij 27 van de 38 patiënten kon uit de ter beschikking staande gegevens de creatinineklaring tijdens de eerste opname berekend worden. Bij 18 personen was deze kleiner dan 90 ml/min en bij 9 kleiner dan 50 ml/min. Van de negen patiënten die bij diagnose *hypercalciëmie* vertoonden behoorden vijf tot de groep met een klaring van minder dan 50 ml/min. Van de resterende vier was een patiënt (18) uremisch maar hadden drie anderen een creatinineklaring van 53 (16), 79 (21) en 93 (26) ml/min. Bij 8 patiënten die terminaal duidelijk *nierfunctiestoornissen* vertoonden ging dit zes maal (16, 17, 18, 25, 32, 34) met hypercalciëmie gepaard. Van de twee anderen vertoonde een (19) het hyperviscositeitssyndroom en verloor de ander (37) per 24 uur ongeveer 10 gram eiwit in zijn urine, hetgeen bij selectiviteitsonderzoek voornamelijk uit kappaketens bleek te bestaan. Hypercalciëmie komt bij onze patiënten met een serumcreatininegehalte groter dan 1,2 mg % statistisch significant vaker voor dan bij patiënten die een serumcreatininegehalte hebben dat kleiner of gelijk is aan 1,2 mg %. (Respectievelijk 6 van de 10 en 3 van de 27, $\chi^2 = 6,85$, 1 d.f., $p < 0,01$.) Deze bevindingen steunen de opvatting van Mandema en Arends (1956) die aan nefrocalcinose een centrale plaats toe kennen in het ontstaan van nierinsufficiëntie bij myelomatosis. Zoals bekend zijn de nierfunctiestoornissen bij myelomatosis nogal gevarieerd en weinig specifiek. De meeste patiënten vertonen een parallelle reductie van RPF*, GFR* en Tm PAH*. Terminaal blijkt de GFR relatief méér toe te nemen (Gordon Walker 1971). Hypercalciëmie veroorzaakt onder andere stoornissen in het concentratievermogen van de nier en in de terugresorptie van natrium. Dit leidt weer tot dehydratie en daling van de GFR waarbij

*) RPF Renal plasma flow.
 GFR Glomerular filtration rate.
 Tm PAH Maximale terugresorptiecapaciteit van para-aminohippuurzuur.

pijn voor de patiënten vaak een belemmering is om voldoende vocht tot zich te nemen.

De rol die het Bence Jones-eiwit vervult bij het ontstaan van nierfunctiestoornissen laat zich moeilijker onderzoeken. Driekwart van het gefiltreerde Bence Jones-eiwit wordt in de tubuli gemetaboliseerd waarbij glomerulusfiltratie geen absolute voorwaarde voor dit katabolisme is (Wochner 1967). Het katabolisme van Bence Jones-eiwit en de mate van Bence Jones-proteïnurie vertonen beide een negatieve correlatie met het serumcreatininegehalte. Het ontbreken van een significante correlatie tussen Bence Jones-proteïnurie en het katabolisme van dit eiwit (Jensen 1970) zou op een nefrotoxische invloed van Bence Jones-eiwit kunnen wijzen. Men heeft namelijk gebruik makend van de immunofluorescentie-techniek Bence Jones-eiwitten en kristallen kunnen aantonen in tubuluscellen en langs de basaal-membraan der tubuli (Levi 1968, Mackenzie 1968). De mate van nierinsufficiëntie bleek het beste met de tevens waargenomen tubuluscelatrofie te correleren (Levi 1968). De in „myeloomnieren” voorkomende zo kenmerkende eiwitcilinders vertonen een gelaagde opbouw en zijn uit vele serumeiwitten samengesteld. Ook dierexperimentele gegevens (Dérot 1969) steunen de opvatting dat verstopping der tubuli een ondergeschikte rol speelt en dat het typische patholoog-anatomische beeld van de myeloomnier het resultaat is van een preterminaal sterk gedaalde GFR.

Slechts vier (7, 11, 16 en 34) van de 30 onderzochte patiënten hadden een positieve „kookproef” op Bence Jones-eiwit. Bij 25 patiënten werd geconcentreerde urine middels immuno-electroforese onderzocht. Hiermede werden achttien maal „vrije” lichte ketens aangetoond. Het renale zoutverlies van patiënt 7 hield geen verband met hypercalciëmie. Kahn en Levitt (1970), die twee vergelijkbare patiënten beschrijven, schrijven dit toe aan de bij uremie vaak voorkomende osmotische diurese. Ook kan een geïsoleerd tubulusdefect, zoals wel meer bij patiënten met myelomatosis wordt waargenomen (Gordon Walker 1971), de oorzaak zijn. De patiënten van Kahn en Levitt (1970) vertoonden bij obductie echter ook het beeld van chronische pyelonefritis. Met betrekking tot de nierfunctie zou men bij vele patiënten ook graag over gegevens met betrekking tot de calciurie, de urinezuuruitscheiding en de plasmaviscositeit beschikken! Kopp (1967) heeft bijvoorbeeld duidelijk de invloed aange-

toond die de plasmaviscositeit heeft op het concentrerend en verdunnend vermogen van de nier.

De *dwarslaesie* is met recht de meest gevreesde complicatie bij de ziekte van Kahler (22). Bij meerdere patiënten kon dit door tijdige fixatie en bestraling (2, 7, 30) worden voorkomen. Soms ontwikkelen zich *perifere paresen* door druk van plasmaceltumoren op perifere zenuwen (5, 15). *Bewustzijnsstoornissen* worden vaak door het hyperviscositeitssyndroom veroorzaakt (19). De *polyneuropathie* van patiënte 35 zal wel aan diabetes mellitus toegeschreven moeten worden. De meestal op demyelinisatie berustende polyneuropathie bij de ziekte van Kahler is progressief en vaak pijnlijk van karakter. Zij kan ook het gevolg zijn van amyloïdafzetting rond zenuwen en in de vasa nervorum, in zeldzame gevallen van infiltratie door myeloomcellen, en door stoornissen in de microcirculatie ten gevolge van de verhoogde viscositeit. Davis (1972) zag in 32 van zijn 46 ziektegevallen deze sensorimotorische neuropathie aan het manifest worden van de ziekte voorafgaan (26)!

Het beeld dat patiënt 19 vertoonde leek aanvankelijk het meest op een acute blastenleukemie. Bij immunofluorescentie-onderzoek (Dr. T. H. The) bleek hij in bloed en beenmerg atypische plasmacellen te hebben, die IgA λ produceerden. Tevens waren er in het bloed nogal wat IgM-positieve lymfoïde cellen. In een overzichtsartikel wijst Pruzanski (1969) op ziektegevallen waarbij macroglobulinemie van Waldenström door *plasmacelleukemie* gecompliceerd wordt. Dit brengt ons nog eens op de *relatie tussen macroglobulinemie en myelomatosis* welke bij de intussen beroemde patiënt van Fudenberg (1971) het meest indringend tot uitdrukking is gekomen. Deze man had een IgG en een IgM-paraproteïne en vertoonde een geprotahoord ziektebeeld dat het meest op macroglobulinemie geleek. In de zeven jaar dat hij werd geobserveerd nam de macroglobulinemie geleidelijk af en steeg de IgG-paraproteïnespiegel (McNutt 1973). Hierbij demonstrerend dat ook in een neoplastische kolonie lymfoïde cellen de IgM en IgG-fase bewaard kunnen blijven !

Van de 38 hier beschreven patiënten waren zeven binnen een half jaar na het vaststellen van de diagnose overleden. Vijf (13, 18, 19, 34 en 37) tengevolge van nierinsufficiëntie, één (22) aan de complicaties van een dwarslaesie. Een patiënt (28) overleed door het samen-

gaan van dementia arteriosclerotica en slecht ophoesten, dit laatste mogelijk tengevolge van pijn. Dit overlijdenspercentage (14 %) steekt gunstig af bij de 40 % overledenen die na een half jaar bij het reeds genoemde onderzoek van het Medical Research Council werden geteld (Peto 1971). Dit zal wel het gevolg zijn van het feit dat door de wijze van selectie patiënten met langzaam groeiende tumoren in ons materiaal meer vertegenwoordigd zijn. Op grond van de korte vervolgtijd is het niet mogelijk een uitspraak te doen over de bij deze patiënten toegepaste therapie. Met de invoering van melfalan en cyclofosfamide bij de behandeling van patiënten met myelomatosis is hun mediane *overlevingsduur* van 7 tot 20 maanden toegenomen! Procarbazine en BCNU (1,3bis-(2 chloorethyl)-1-nitrosureum) zouden ook werkzaam zijn maar hun effect is nog onvoldoende geëvalueerd. Op grond van bevindingen van de Southwest Cancer Chemotherapy Study Group (Alexanian 1969) werd door onze afdeling hematologie in 1972 overgegaan van continue op intermitterende toediening van melfalan. Terwijl bij continue dosering door de SCCSG slechts in 19 % klinische remissies werden verkregen gelukte dit bij intermitterende toediening in 40 % en met prednison daarbij in 70 %! In vergelijking hiermee vond McArthur (1970) daarentegen geen verschil in remissiefrequentie en overlevingsduur bij continue toepassing van melfalan in voldoende hoge dosis. Dit wijst er op dat ook de ervaring en toewijding van de behandelend arts van niet te onderschatten betekenis zijn (Bergsagel 1972).

Gebleken is dat 50 % daling van bloed en urine paraproteïne-spiegel, 50 % reductie in diameter van plasmocytomen, alsmede radiologisch aantoonbaar herstel van skeletafwijkingen, bruikbare criteria zijn voor het evalueren van het effect van de therapie. Deze parameters bleken duidelijk met de overlevingsduur te correleren. Hobbs (1969) en Hansen (1973) hebben er echter op gewezen dat een snelle reactie op therapie (binnen 3 maanden 50 % vermindering van de paraproteïnespiegel) samengaat met een vijf maal kortere overlevingsduur! Sullivan en Salmon (1972) hebben laten zien dat de tumorregressie verloopt volgens een curve die het spiegelbeeld is van de groeicurve van dezelfde tumor. De vorm van een dergelijke curve is fraai gedemonstreerd aan patiënt 17. De genoemde snelle reactie houdt verband met een grotere proliferatieve activiteit van de tumor. Het zal daarom duidelijk zijn dat de groeiwijze van de

tumor de belangrijkste factor zal zijn, die het uiteindelijke resultaat van de therapie bepaalt.

Prednison bleek in belangrijke mate de remissiefrequentie te beïnvloeden. De uiteindelijke overlevingsduur wordt er echter niet door verlengd (Mass 1962). Hoge dosis prednison (100 mg dd) bleken bij patiënten met een slechte prognose zelfs de levensduur te verkorten (Alexanian 1969). Het effect van prednison moet waarschijnlijk worden toegeschreven aan versterking van het eiwitkatabolisme (Bergsagel 1972). Bij de gunstige resultaten van de Amerikaanse onderzoeken dient men te bedenken dat de minimum criteria voor het geven van cytostatische therapie paraproteïnemie en beenmerg-plasmocytosis van meer dan 10 % waren ! Termen die in deze kliniek zeker nog geen indicatie vormen voor het geven van alkylerende middelen. De snelheid van progressie van het neoplastische proces dient ons inziens zeker bij de indicatiestelling voor cytostatische therapie betrokken te worden. Dit te meer daar het mogelijk is dat langdurig gebruik van alkylerende stoffen bij deze patiënten tot het ontstaan van een tweede maligne tumor kan leiden (2, 9). Zo heeft Osserman (1971) 3 patiënten beschreven die na vier tot zeven jaar gebruik van melfalan een monomyelocyttaire leukemie ontwikkelden. Holt (1973) zag reticulosarcomen optreden bij 3 patiënten die op cyclofosfamide en melfalan een gunstige reactie vertoonden. Het is niet uitgesloten dat deze vormen van neoplasie samenhangen met de oorspronkelijke tumor en uitingen zijn van neoplastische progressie. Van 1970 af werden bij onze patiënten op verschillende tijdstippen de immuunglobulinespiegels gemeten en uitgezet tegen de beginwaarde (100 %). In de figuren bij de ziektegeschiedenissen zijn deze waarden weergegeven (zie bijlage). Slechts 3 personen (17, 33 en 38) vertoonden een reactie welke beantwoordt aan de criteria van de SCCSG. Acht anderen (1, 2, 3, 20, 24, 26, 27 en 29) vertoonden ook een daling van hun paraproteïnespiegel, alleen minder snel. Tevens verminderde bij hen de secundaire hypogammaglobulinemie. Alleen de patiënten 6 en 20 vertoonden radiologisch waarneembare regressie van bothaarden. Bij de patiënten 7 en 8 bleef de paraproteïnespiegel constant, nam de hypogammaglobulinemie toe, terwijl het hemoglobinegehalte, evenals bij patiënt 32, „spontane” stijging vertoonde !

Ondanks daling van de paraproteïnespiegel namen de skeletafwij-

kingen bij de patiënten 1, 3 en 27 toe. Dit kan in verband gebracht worden met de conclusie van Sullivan (1972) dat onder melfalan de proliferatiefraction van de tumor toeneemt. Hij suggereert dan ook myelomatosis afwisselend te behandelen met een alkylerend middel en een cytostaticum dat tijdens de celdeling aangrijpt.

Gezien het feit dat melfalan bij vrijwel alle patiënten pijnverlichting geeft en soms zeer effectief is in de bestrijding van hypercalciëmie en hypercalciurie (21, 32) is het te verwachten dat verschillende cellen in een tumor als ook verschillende celfaculteiten een onderscheiden gevoeligheid zullen vertonen voor cytostatische therapie. Andere weefsels zullen eveneens direct door het cytostaticum beïnvloed worden. Ook die, waarvan het metabolisme door het maligne proces wordt verstoord. Zo behoeven niet alle gevolgen van cytostatische therapie noodzakelijkerwijs aan reductie van tumorweefsel te worden toegeschreven. Verder onderzoek naar het biologische gedrag van deze tumoren is gerechtvaardigd, omdat zij een belangrijk model kunnen vormen voor de bestudering van neoplasie in het algemeen.

HET FAMILIE-ONDERZOEK

Teneinde genetische factoren op het spoor te komen, die bij het ontstaan van myelomatosi een rol zouden kunnen spelen, werden van de meeste in hoofdstuk IV beschreven patiënten zo mogelijk alle *eerste graads familieleden* onderzocht. Slechts enkele personen weigerden medewerking. Echter, zoals te verwachten is bij een ziekte die vooral oudere leeftijdsgroepen treft, waren van ouders, broers en zusters velen soms reeds overleden.



De geografische verspreiding van de patiënten met myelomatosi (●) en van hun eerste graads familieleden (○).

Voor kwalitatieve kenmerken verschaft familie-onderzoek de mogelijkheid de frequentie van deze discontinue-variabelen te vergelijken tussen groepen personen die honderd (monozygote tweelingen), vijftig (ouders, broers, zusters en kinderen ten opzichte van pro-

positi), tot vrijwel nul percent (doorsnee bevolking) van hun genen gemeenschappelijk hebben. Tevens kan men door familie-onderzoek koppeling tussen bepaalde overerfbare kenmerken vaststellen. Voor kwantitatieve gegevens is het weliswaar mogelijk, in vergelijking met willekeurig gekozen personen, correlaties vast te stellen tussen bloedverwanten, er doen zich problemen voor wanneer men continuevariabelen van familieleden in verband zou willen brengen met kenmerken van propositi of indexpersonen. Centraal hierbij staat het feit dat de waarnemingen per familie geen *onafhankelijke waarnemingen* zijn, immers, de onderzochte personen worden geselecteerd op grond van hun onderlinge relatie. Om tot onafhankelijke waarnemingen te komen kan men uit vele families een persoon aselekt trekken en al de zo verkregen personen vergelijken met willekeurig gekozen doch vergelijkbare contrôlepersonen. Een andere mogelijkheid is echter elke familie als één waarneming te beschouwen. Op grond van het feit dat de waarnemingen per familie geen onafhankelijke waarnemingen zijn dient men ook rekening te houden met familiale invloeden, die weliswaar geen relatie hebben met het kenmerk waarop de families geselecteerd zijn, maar die wel de uitkomsten van de onderzochte continue-variabelen kunnen bepalen. Dit heeft tot gevolg dat, wanneer de grootte der verschillende bij het onderzoek betrokken families nogal uiteenloopt, dit tot onjuiste gevolgtrekkingen zal kunnen leiden. Om dit te voorkomen zal men er niet alleen voor dienen te zorgen dat de omvang van de te nemen steekproef (het aantal te onderzoeken families) voldoende groot is. Tevens zal men voor de grootte der families een correctie dienen aan te brengen. Resteert de moeilijkheid met betrekking tot de contrôlegroep waarmee men zijn, uit families bestaande, steekproef zou willen vergelijken. Het vinden van contrôlefamilies, met wat leeftijd en geslacht betreft vergelijkbare opbouw, is een utopie. De meeste familie-onderzoekingen in de medische literatuur gaan van de veronderstelling uit dat de onderlinge relatie van groepen familieleden geen noemenswaardige storende invloed heeft op de uitkomsten van het onderzoek. Enerzijds wordt hierbij vergeleken met, wat leeftijd en geslacht betreft, vergelijkbare personen uit de omgeving van de onderzochte familieleden (Leonhardt 1964). Anderzijds is wel vergeleken met een steekproef uit de bevolking als geheel (Kalff 1969)*).

*) Zie ook Festen (1973).

Voor de grootte der families werd doorgaans geen correctie ingevoerd. In dit onderzoek zijn wij, wat de immuunglobulinespiegels betreft, elke familie als één waarneming gaan beschouwen. Daar voor IgG en IgA de leeftijd de belangrijkste variabele is en voor IgM het geslacht (zie hoofdstuk II blz. 44) kozen wij voor elke familie een contrôlegroep die wat aantal, leeftijd en geslacht betrof dezelfde opbouw had. Hierbij zijn wij uitgegaan van de veronderstelling dat de waarnemingen bij de, uit willekeurig gekozen personen samengestelde contrôlegroepen een acceptabele benadering vormen van die bij hypothetische contrôlefamilies.

Uit de, bij dit familie-onderzoek met betrekking tot de serum-immuunglobulinen verkregen kwalitatieve en kwantitatieve gegevens hoopten wij een indruk te krijgen omtrent de algemene staat van het antistofvormende celsysteem binnen families waaruit de genoemde patiënten voorkwamen. Eventuele afwijkingen daarvan in families zouden gecorreleerd kunnen worden met paraproteïnemie en myelomatosis, die tot de specifieke dysregulaties van dit celsysteem behoren. Gegevens met betrekking tot immuunglobuline-allotypen (kortweg allotypen), leucocytenantigenen en bloedgroepen zouden een nadere karakterisering kunnen geven van de in hoofdstuk IV beschreven groep patiënten. In dit verband verschaftte familie-onderzoek enerzijds gegevens waaruit, voor het betreffende kenmerk, de genotypen van de patiënten bepaald konden worden. Anderzijds dienden de, bij familieleden verrichtte, bepalingen als contrôle op de bepalingen bij patiënten en was het mogelijk verlies van antigenen, verworven antigene eigenschappen of antitumoractiviteit in de gebruikte antisera als verklaring voor de verkregen typering bij de patiënten, uit te sluiten.

Methoden

De meeste familieleden werden 's avonds of in de vroege ochtend thuis bezocht. Na een korte anamnese werden door middel van venapunctie 5 buizen bloed afgenomen. Tevens werd een portie urine verzameld. Twee buizen stolbloed, bedoeld voor immuunglobulinebepalingen werden in een afsluitbaar DEWAR-vat geplaatst, dat gedeeltelijk gevuld was met water van ongeveer 37° C. Bij terugkeer in de kliniek werden deze buizen overgeplaatst in een waterbad op de-

zelfde temperatuur. Een derde buis stolbloed, voor allotypen en bloedgroepenbepaling, werd zo spoedig mogelijk verstuurd naar het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis te Amsterdam. Voor de bepaling van de leucocytenantigenen werd ongeveer 9 ml bloed afgenomen in een buis met 1 ml 0,9 % Na_2EDTA , alsmede wat bloed in een buis met enkele druppels heparine. De typering van de leucocytenantigenen werd op dezelfde dag verricht, of de volgende ochtend, nadat het bloed een nacht in de koelkast bij 4° C was bewaard.

De bloedgroepen en allotypen werden bepaald op de afdeling Immunogenetica (Dr. L. E. Nijenhuis en Dr. E. van Loghem) van het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis (Wetenschappelijk directeur: Prof. Dr. J. J. van Loghem) te Amsterdam. De bloedgroepenbepalingen werden verricht volgens de gebruikelijke agglutinatiemethoden (Race en Sanger 1968). Voor de bepaling van de allotypen werd de passieve hemagglutinatie-inhibitie methode gebruikt waarbij 0 Rhesus positieve erythrocyten gesensibiliseerd werden met incomplete anti-D antistoffen of volgens de CrCl_3 -methode van Gold en Fudenberg (1967). Van de γ_1 -keten werden de, op het Fc-fragment gelocaliseerde, allotypen a en x getypeerd en de allotypen f en z die op het Fd-fragment zitten. Voorts werd het allotype n van het Fc-gedeelte van de γ_2 -keten bepaald, en de allotypen g, b^0 , b^1 , b^3 , b^5 , s, t, c^3 en c^5 , die op het Fc-fragment van de γ_3 -keten zijn gelocaliseerd (Van Loghem 1970). Van het IgA_2 tenslotte werden de allotypen $\text{A}_2\text{m}(1)$ en $\text{A}_2\text{m}(2)$ bepaald (Van Loghem 1973) en van de kappa (κ)-keten Inv (i) en Inv (a).

De leucocytenantigenen (zie blz. 101) werden op het Bloedgroepenlaboratorium (Hoofd: Dr. J. A. Kaars Sijpesteijn) van het A.Z.G. bepaald. Aanvankelijk werden de bepalingen verricht met de microlymfocytenantigenen-toxiciteits-techniek volgens Kissmeyer-Nielsen en Kjerbye (1967). Naderhand werd de internationaal gestandaardiseerde microlymfocytenantigenen-toxiciteitsmethode van de National Institutes of Health (U.S.A.) gebruikt (Terasaki 1972). De benodigde antisera waren deels afkomstig van het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis te Amsterdam, deels werden zij ter beschikking gesteld door Eurotransplant (Hoofd: Prof. Dr. J. J. van Rood, Leiden).

Alle immuunglobulinebepalingen werden verricht op het Immunochemisch Laboratorium (Hoofd: Dr. J. Marrink) van de Interne Kliniek (Hoogleraar-directeur: Prof. Dr. E. Mandema) van het A.Z.G. Bloed, dat bij 37° C. was gestold werd 10 minuten bij ongeveer 2000 rpm gecentrifugeerd. Het serum werd afgepipetteerd en deels over 2 plastic buisjes verdeeld, waarin een snufje NaN_3 was gedaan om eventuele bacteriegroei te voorkomen. Van de rest van het serum werden de volgende bepalingen verricht. Enkelvoudige elektroforese op cellulosepolyacetaatstrips (Gelman Instruments Company) diende om in de te onderzoeken sera eventuele paraproteïnen op te sporen. De serumeiwitten werden na elektroforese gekleurd met Ponceau S (Chroma-Gesellschaft) en vervolgens visueel geïnspecteerd. Om paraproteïnen te karakteriseren en een, zij het semikwantitatieve maat te hebben voor de hoogte van de immuunglobulinespiegels, werd immuno-elektroforese verricht volgens de methode van Scheidegger (1955). Dit laatste was nodig om ongeveer te weten in welke verdunning het te onderzoeken serum bij de radiale immunodiffusiemethode volgens Mancini (1965) gebruikt moest worden. Met deze techniek welke uitgevoerd werd met Partigen⁽¹⁾-platen (Behringwerke AG), is het mogelijk de hoeveelheid immuunglobuline in de te onderzoeken sera vast te stellen. Bij elke bepaling werd een monster van een eigen standaardserum meegenomen, verkregen uit een serummengsel van 100 bloeddonoren (Bloedtransfusiecentrum van het A.Z.G., hoofd: Prof. Dr. T. Huizinga). De variatiecoëfficiënt ($v = \frac{s}{\bar{x}} \times 100\%$) van de bepaling van het genoemde standaardserum tijdens de hele duur van het onderzoek bedroeg voor IgG 8 % ($n=68$, $\bar{x}=1053,71$ mg%, $s=89,07$), voor IgA eveneens 8 % ($n=74$, $\bar{x}=181,57$ mg%, $s=15,09$) en voor IgM 14,2% ($n=71$, $\bar{x}=94,01$ mg%, $s=13,38$). Uitgedrukt als eenheden van het *W.H.O. standaardserum 67/97* (Rowe 1969) bedroeg op ons laboratorium 1 mg IgG 13,19 I.U., 1 mg IgA 69,93 I.U. en 1 mg IgM 119,04 I.U. Bij het onderzoek van de immuunglobulinen werden alleen personen van achttien jaar en ouder betrokken.

De urine van familieleden werd opgevangen in plastic potjes, waarin tevoren een mespuntje NaN_3 was gedaan. Om deze urine te onderzoeken op de aanwezigheid van Bence Jones-eiwit werd aan 10 ml urine 1 ml 20 % sulfosalicylzuur toegevoegd (pH \pm 1,0)

en verwarmd (Snapper en Kahn 1970). Bij geen van de onderzochte urines werd op deze wijze een precipitaat verkregen dat, bij verwarming tot 100° C in een waterbad, weer verdween. Die enkele keer dat een precipitaat verkregen werd onderzochten wij die urine middels immuno-electroforese waarbij mono-specifieke antisera (Behringwerke AG) werden gebruikt, gericht tegen verborgen determinanten der lichte ketens. Deze urines werden daartoe eerst 20 tot 60 maal geconcentreerd met Diaflo^(R)-ultrafiltreerapparatuur (Amicon Corp.). In de voorkomende gevallen was het op deze wijze niet mogelijk (monoklonale) vrije lichte ketens aan te tonen.

Contrôlepersonen

Voor het vergelijken van de resultaten van de bepalingen van de immuunglobulinespiegels bij familieleden werden, naar leeftijd en geslacht vergelijkbare contrôlepersonen verzameld in het Bloedtransfusiecentrum (Hoofd: Prof. Dr. T. Huizinga) van het A.Z.G., in de Inrichting voor Psychiatrische Geriatrie, het Talma-huis, te Veenwouden (Drs. J. Trommel, geneesheer-directeur) en, via bemiddeling van collega J. W. Beekhuis, op de polikliniek traumatologie van de Chirurgische Kliniek (Hoofd: Prof. Dr. P. J. Kuijjer) van het A.Z.G.

Voor de bloedgroepen-, leucocytenantigenen- en allotypenbepalingen werd dankbaar gebruik gemaakt van de, door Dr. E. van Loghem en Dr. L. E. Nijenhuis ter beschikking gestelde gegevens van contrôlegroepen, welke representatief geacht kunnen worden voor de Nederlandse bevolking. Voor de allotypen was dit een groep van 500 Leidse studenten, voor de leucocytenantigenen 533 bloeddonoren e.a. (Feltkamp 1974) en voor de bloedgroepen 2 verzamelingen contrôlepersonen, die bij dit onderzoek, steeds samen gebruikt werden. De eerste groep bestond uit 920 Leidse studenten en de tweede uit 926 „ouders”, die bij vaderschapsonderzoek betrokken waren.

Statistische methoden

Voor de statistische bewerking werd voor de kwantitatieve gegevens gebruik gemaakt van de toets van Wilcoxon voor gepaarde verschillen en van de Tekentoets (Diem en Lentner 1970). Voor de kwalitatieve gegevens werd de χ^2 (chi-kwadraat)-toets gebruikt (McCullough en Van Atta 1963). In de (2x2)tabel werden hierbij altijd continuïteitscorrecties toegepast.

Immuunglobulinespiegels

Slechts 9 van de 32 families waren, wat de spiegels van een of meer klassen immuunglobulinen betreft, significant verschillend van hun respectievelijke contrôlegroepen, wanneer volgens Wilcoxon tweezijdig werd getoetst bij een onbetrouwbaarheidsdrempel (2α) van tenminste 0,1. De volgende (T-)waarden werden verkregen waarbij ook de tweezijdige overschrijdingskans (p) is aangegeven.

familie	n	IgG	IgA	IgM
2	5		0($p=0,1$)	
8	9	2($p=0,012$)	5($p=0,04$)	0($p<0,01$)
12	5		0($p=0,062$)	
20	7		28($p=0,016$)	
22	8			4($p=0,054$)
24	12		61($p=0,092$)	
29	6			1($p=0,062$)
32	8	5($p=0,078$)	1($p=0,016$)	
34	5			0($p=0,062$)

Twee maal (familie 20 en 24) hadden zo de respectievelijke contrôlegroepen hogere immuunglobulinespiegels dan de families. In beide gevallen betrof het hierbij alleen immuunglobuline van de IgA-klasse. De andere 7 maal hadden de families hogere waarden. Wanneer wij op deze gegevens de Tekentoets toepasten viel het aantal der families met, ten opzichte van de respectievelijke contrôlegroepen, hogere immuunglobulinespiegels binnen de betrouwbaarheidsgrenzen bij een tweezijdige overschrijdingskans (p) gelijk aan 0,05.

Vervolgens berekenden wij van, uit meer dan vier personen samengestelde families ($n=24$) en contrôlegroepen de gemiddelde waarden voor de IgG, IgA en IgM-spiegels. Vergelijking van deze gemiddelde waarden der immuunglobulinespiegels van de families met die van de contrôlegroepen leverde voor IgG een (T-)waarde op van 38, voor IgA van 80 en voor IgM van 68. Bij $n=24$ zijn deze waarden significant bij een tweezijdige overschrijdingskans (p) van respectie-

velijk $p < 0,01$, $p < 0,05$ en $p < 0,02$. Dit betekent dat, indien de verzameling families en contrôlegroepen wat hun immuunglobuline-spiegels betreft uit een en dezelfde populatie zouden stammen, de kans, dat men de genoemde (T)-waarden vindt, respectievelijk kleiner is dan 1, 5 en 2 op de honderd keer dat men dergelijke steekproeven zou uitvoeren.

Beschouwden wij voorts de gemiddelde waarden van de immuunglobulinespiegels per familie bij kinderen (K) en broers-en-zusters (B/Z) afzonderlijk en vergeleken wij die met de gemiddelden van de respectievelijke groepen contrôlepersonen dan vonden wij de volgende (T)-waarden. Hierbij zijn wij uitgegaan van families met twee of meer kinderen dan wel broers en/of zusters.

		IgG	IgA	IgM
K	(n=25)	83($p < 0,05$)	92($p < 0,1$)	60($p < 0,01$)
B/Z	(n=22)	66($p < 0,05$)	120($p > 0,1$)	73($p < 0,1$)

Vergeleken wij op dezelfde wijze (toets van Wilcoxon voor gepaarde verschillen) de immuunglobulinespiegels der ouders (O) met die van hun contrôlepersonen dan waren de (T)-waarden:

		IgG	IgA	IgM
O	(n=13)	16($p = 0,04$)	11($p = 0,014$)	42($p > 0,3$)

Bij deze groep families blijken, zowel van ouders, broers-en-zusters en kinderen afzonderlijk, de gemiddelde IgG-spiegels per familie significant hoger te zijn dan die van de respectievelijke contrôles. Voor de IgA-spiegel wordt een significant hogere waarde alleen bij de ouders gevonden en voor de IgM-spiegel alleen bij de kinderen. Dit zou verklaard kunnen worden uit het feit dat na gemiddeld het vijftigste jaar de IgM-spiegels dalen terwijl de IgA-spiegels gehandhaafd blijven, of zelfs nog stijgen (Buckley 1970, Kalff 1970). Reden om te veronderstellen dat IgA op oudere leeftijd een relatief belangrijker rol vervult.

Worden alle families gegroepeerd al naar gelang de klasse (type) van de paraproteïnen der patiënten (propositi), dan verkrijgen wij respectievelijk de volgende (T)-waarden:

	n	IgG	IgA	IgM
IgG-fam	14	3(p < 0,01)	21(p = 0,05)	22(p < 0,1)
IgA-fam.	10	18(p > 0,3)	16(p = 0,28)	16(p = 0,28)
α -fam.	7	2(p = 0,046)	8(p > 0,3)	11(p > 0,3)

De aantallen van de verschillende groepen families zijn wellicht te klein om eventuele relaties met de klasse (type) van het paraproteïne van de propositus aan het licht te brengen. De waarde, gevonden bij de IgG-families, is echter niet in tegenspraak met de, uit het onderzoek van Kalff (1969) gewekte veronderstelling, dat er een verband zou kunnen bestaan tussen het paraproteïne van de propositus en verhogingen van immuunglobulinen van diezelfde klasse in het serum van zijn familieleden.

De echtgenoten(s) van de patiënten bleken als groep, wat hun immuunglobulinespiegels betreft, niet te verschillen van hun contrôles. Voor de verschillende klassen immuunglobulinen werden de volgende (T)-waarden verkregen:

IgG(n = 22)	IgA(n = 23)	IgM(n = 23)
78(p > 0,1)	119(p > 0,1)	132(p > 0,1)

Paraproteïnen.

Bij 3 (1,4 %) van de in totaal 206 familieleden boven de achttien jaar werd een paraproteïne in het serum aangetroffen. Een van deze drie personen, de zuster 12II1 van proposita 12, was aan myelomatosis overleden.

Axelsson (1966) vond bij een onderzoek van 6995 bewoners van een Zweedse provincie in 0,9 % een paraproteïne. Dit percentage valt binnen de 95 %-betrouwbaarheidsgrenzen van het waarschijnlijkheidsinterval van de binomiale verdeling ($x=3$, $N=200$). De frequentie waarmee paraproteïnen bij eerste graads familieleden van patiënten met myelomatosis wordt aangetroffen is dus niet statistisch significant verschillend van de frequentie in de doorsnee bevolking. Dit is wel het geval als wij onze bevindingen vergelijken met die bij de 199 contrôlepersonen van wie niemand in de enkelvoudige electroforese een paraproteïne had. Als wij de frequentie (0,5 %) bekijken waarmee myelomatosis bij eerste graads familieleden voorkomt en deze waarde vergelijken met de frequentie (0,0028 %) waarmee deze ziekte in de doorsnee bevolking wordt waargenomen, dan blijkt de

laatstgenoemde frequentie buiten de 95 % betrouwbaarheidsgrenzen te vallen van de binomiale verdeling ($x=1$, $N=200$). Het feit dat één van de 23 echtgenoten(s) een paraproteïne had is ten opzichte van de waarnemingen van Axelsson (1966) niet significant verhoogd. Het percentage 0,9 % in de doorsnee bevolking valt tussen de 95 % betrouwbaarheidsgrenzen van het waarschijnlijkheidsinterval van de binomiale verdeling ($x=1$, $N=23$).

SAMENVATTING

Op de eerste plaats kan geconcludeerd worden dat myelomatosis bij de eerste graads familieleden van onze patiënten statistisch significant ($p < 0,05$) vaker voorkomt dan gemiddeld in de Nederlandse bevolking. Hoewel de frequentie van paraproteïnemie bij eerste graads familieleden van patiënten met myelomatosis niet statistisch significant is toegenomen, hebben deze families wel gemiddeld hogere immuunglobulinespiegels dan vergelijkbare groepen contrôle-personen. Terwijl voor IgG dit voor alle „leeftijds”-groepen opgaat, treedt dit verschil voor IgM alleen bij de kinderen duidelijk aan de dag en voor IgA bij de ouders. Daar IgM een relatief belangrijker rol vervuld op jongere leeftijd en IgA op oudere leeftijd, is het te verwachten dat genetisch bepaalde verschillen in de proliferatiecapaciteit van antistofvormende cellen voor IgM vooral bij kinderen en voor IgA vooral bij ouders tot uitdrukking komt. Een dergelijke genetisch bepaalde hyperreactiviteit van het humorale systeem wordt ook gevonden bij BALB/c en NZB-muizen, die op intraperitoneale toediening van minerale olie plasmocytomen ontwikkelen (Yamada 1969, Warner 1971, Sugai 1973). Biozzi en Lieberman teelden Swiss-muizen in, die zij selecteerden op grond van sterke antistofproductie na antigene stimulatie. Zij konden aantonen, dat deze dieren ten opzichte van hun zwak-reagerende soortgenoten over een genetisch bepaalde grotere proliferatiecapaciteit van antistofvormende cellen beschikten (zie hoofdstuk II, blz. 43). Het is op grond van deze dierexperimentele bevindingen te verwachten dat een genetisch bepaalde predispositie voor myelomatosis onder andere zal bestaan uit een algemene hyperreactiviteit van het humorale systeem. Dit zal, evenals dat bij muizen van Biozzi en Lieberman het geval is, tot uiting komen in hogere immuunglobulinespiegels bij voor myelomatosis gepredisponeerde personen. Evenals bij de genoemde waarnemingen van Lieberman (1972) bij muizen blijken

in dit familie-onderzoek de verschillen in de serumspiegels van IgG en IgM opvallender te zijn dan voor IgA. Dit zou kunnen betekenen dat de invloed van genetische factoren op de IgA-spiegel relatief geringer is.

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK VAN IMMUUNGLOBULINE-ALLOTYPEN, LEUCOCYTENANTIGENEN EN BLOEDGROEPEN BIJ PATIËNTEN MET MYELOMATOSIS EN HUN EERSTE GRAADS FAMILIELEDEN*.

Allogroepen.

Van 27 van de 38 patiënten met myelomatosis was het mogelijk, wat de Gm-allotypen betreft, het vermoedelijke genotype vast te stellen. De 11 overige personen hadden het Gm-fenotype (n+,b,f). Op grond van de bij 500 Leidse studenten gevonden allogroepen-frequenties waren de frequenties van de genotypen Gm(n+,b,f/n+,b,f) en Gm(n+,b,f/n—,b,f) volgens de wet van Hardy-Weinberg respectievelijk 0,49 en 0,44. Hieruit volgt dat men bij de in totaal 15 personen met het fenotype Gm(n+,b,f) 8 maal het genotype Gm(n+,b,f/n+,b,f) zal mogen verwachten en 7 maal het genotype Gm(n+,b,f/n—,b,f). De vier reeds bekende genotypen Gm(n+,b,f/n—,b,f) werden hierop in mindering gebracht. Zo zijn wij er van uitgegaan dat bij de 11 personen met het fenotype Gm(n+,b,f) 19 maal de allogroep Gm(n+,b,f) voorkwam en 3 maal de allogroep Gm(n—,b,f). Zo verkregen wij bij onze 38 patiënten met myelomatosis de volgende verdeling van de allogroepen.

	<i>patiënten (n=38)</i>			<i>studenten (n=500)</i>	
	O ¹⁾	freq. ²⁾	E ³⁾	O ¹⁾	freq.
(n+,b,f)	34	0,45	37	490	0,49
(n—,b,f)	21	0,28	17	220	0,22
(n—,g,za)	13	0,17	14	190	0,19
(n—,g,zax)	8	0,10	8	100	0,10

Onze groep patiënten blijkt dus wat allogroepen betreft niet statistisch significant te verschillen van de groep studenten uit Leiden ($\chi^2=1,005$, 3 d.f., $p = \pm 0,8$) Omdat de verhouding tussen de allogroepen-frequenties bij de patiënten evenwel iets bleek te verschil-

*) zie Tabel IV blz. 108. ¹⁾ O: waargenomen aantal. ²⁾ freq.: frequentie.

³⁾ F: verwacht aantal op grond van die. bij de contrôlegroep

len van die bij de contrôleserie zou de verdeling van 3 allogroepen $Gm(n-,b,f)$ tegen 19 $Gm(n+,b,f)$ bij de fenotypen $Gm(n+,b,f)$ met onbekend genotype niet correct kunnen zijn. Gaan wij uit van de allogroepenfrequenties bij de patiënten dan vinden wij bij de 11 patiënten met het fenotype $Gm(n+,b,f)$ 4 maal de allogroep $Gm(n-,b,f)$ en 18 maal de allogroep $Gm(n+,b,f)$. Maar ook dan blijkt er met betrekking tot de allogroep $(n-,b,f)$ tussen patiënten en contrôlegroep geen significant verschil te bestaan ($\chi^2=1,64, 3.d.f., p=\pm 0,65$).

Indien de waargenomen tendens — het meer vóórkomen van de allogroep $(n-,b,f)$ bij patiënten met myelomatosis — niet op toeval berust, dan zou een relatie met paraproteïnemie en myelomatosis gezocht kunnen worden in het verschijnsel, dat de concentraties der IgG-subklassen genetisch bepaald zijn en gekoppeld zijn aan de respectievelijke allotypen (Van Loghem 1971). Zo hebben personen met het allotype $Gm(n-)$ lagere IgG_2 en IgG_4 -spiegels dan personen, die $Gm(n+)$ zijn. Dit zou samen kunnen hangen met de synthesesnelheid van de respectievelijke klassen immuunglobulinen maar omdat het in dit geval twee subklassen betreft, is het ook mogelijk dat een samenhang bestaat met de groep V_H -genen die met het allotype $Gm(n-)$ op hetzelfde chromosoom gelocaliseerd zijn.

Bij het onderzoek van de allotypen zijn verder geen aanwijzingen gevonden voor afwijkingen in de structuur der chromosomen waarop de immuunglobulinegenen gelocaliseerd zijn. In dit materiaal werden dus translocaties, duplicaties en deleties, zoals die door Natvig (1969), Van Loghem (1970) en Litwin (1972) voor immuunglobulinegenen beschreven zijn, niet aangetroffen. Ook waren de allotypen op de paraproteïnen van de patiënten altijd verenigbaar met de gevonden fenotypen, zodat voor structurele afwijkingen van de paraproteïnen geen aanknopingspunten werden gevonden.

Leucocytenantigenen.

Bij 30 patiënten en hun familieleden was het mogelijk de verschillende antigenen, behorende tot het „Human Leucocyte-A system” te bepalen. De bij onze groep patiënten waargenomen frequenties werden vergeleken met die bij een groep van 533 Nederlanders, verzameld en getypeerd door het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis te Amsterdam.

In de onderstaande tabel zijn van de patiënten de waargenomen aantallen en de berekende frequenties der verschillende leucocytenantigenen weergegeven. Deze werden vergeleken met de verwachte aantallen berekend met behulp van de frequenties gevonden in de contrôlegroep.

	<i>patiënten</i> (n=30)			<i>contrôles</i> (n=533)		
<i>1e locus</i>	O	freq.	E	O	freq.	χ^2
HL-A1	10	0,333	8,9	158	0,296	
HL-A2	17	0,566	15,9	282	0,529	
HL-A3	4	0,133	9,0	166	0,311	1,86
HL-A9 (W23,W24)	7	0,233	6,0	107	0,201	
HL-A10 (W25,W26)	2	0,066	2,0	36	0,068	
HL-A11	1	0,033	2,9	84	0,101	2,52
W28	2	0,066	2,3	43	0,081	
W19 *)	4	0,133	4,7	85	0,159	
<i>2e locus</i>						
HL-A5	7	0,233	2,9	48	0,090	5,08
HL-A7	10	0,333	8,9	158	0,296	
HL-A8	4	0,133	5,7	103	0,193	
HL-A12	8	0,266	7,6	135	0,253	
HL-A13	0	0,0	0,9	18	0,034	
HL-A14	1	0,033	1,7	31	0,058	
HL-A17	2	0,066	2,1	39	0,073	
HL-A27	1	0,033	2,2	42	0,079	
W5	3	0,099	5,1	93	0,175	0,64
W10	6	0,199	4,8	85	0,159	
W15	8	0,266	5,5	96	0,180	0,89
W16	2	0,066	1,5	27	0,051	
W18	1	0,033	1,8	33	0,062	
W21	0	0,0	0,2	5	0,009	
W22	0	0,0	1,7	32	0,060	

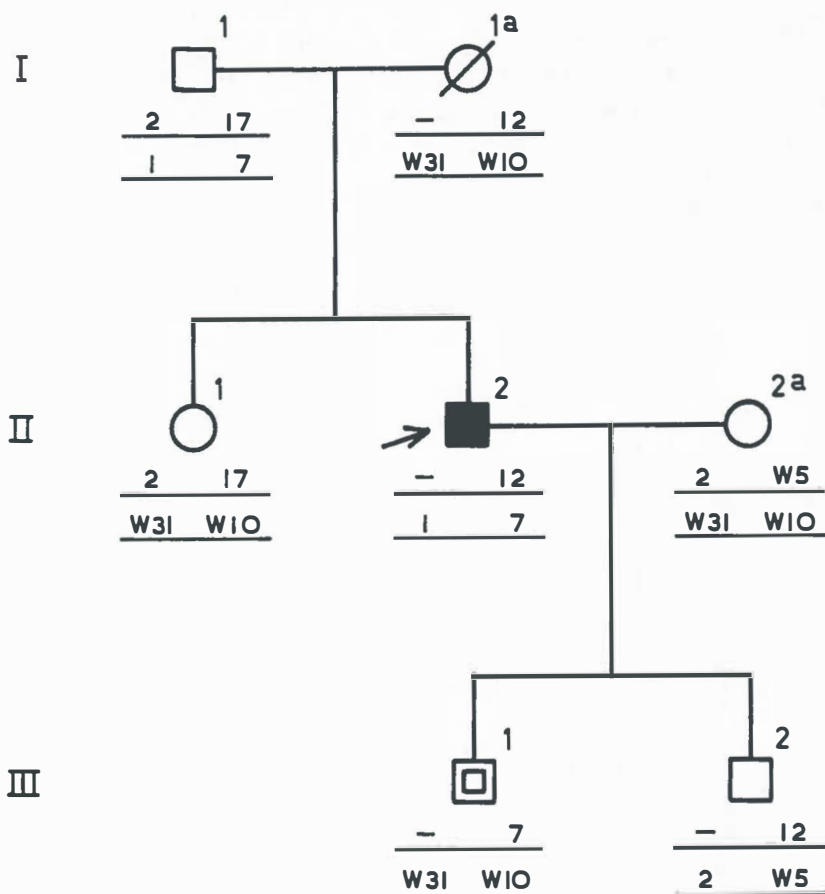
*) W19 omvat W19.1 ook wel W29
W19.3 W30
W19.4 W31
W19.5 W32
W19.6 W19 restgroep

Slechts voor HL-A5 vinden wij tussen de groep patiënten met myelomatosis en de contrôlegroep een statistisch significant verschil bij $p < 0,02$. Dit verschil verdwijnt als wij de p-waarde vermenigvuldigen met het aantal factoren (15) dat van het betreffende HL-A locus is bepaald. De reden waarom deze kunstgreep algemeen wordt toegepast is gelegen in het feit dat de kans, dat men een statistische significantie vindt, toeneemt met het aantal factoren dat men test (Feingold 1971, McDevitt 1972).

Alleen door Jeannet (1971) en Bertrams (1972) is tot nu toe onderzoek verricht naar de frequentieverdeling van HL-A antigenen bij groepen patiënten met myelomatosis. Jeannet (1971) onderzocht slechts 14 patiënten met myelomatosis en vond geen significante verschillen met een groep van 305 contrôlepersonen. Bertrams (1972) daarentegen typeerde 40 patiënten met myelomatosis en 82 patiënten met de ziekte van Hodgkin en vond bij beide groepen patiënten de factor W18 statistisch significant meer vertegenwoordigd dan bij een contrôlepopulatie van 255 personen. W18, evenals HL-A5 en W5 zijn subspecificiteiten van het *broad specificity*-antigeen 4c of Da5 (Amiel 1967), ook wel het 4c-complex genoemd. Door de meeste onderzoekers van groepen patiënten met de ziekte van Hodgkin zijn bij deze ziekte de verschillende 4c-subspecificiteiten in verhoogde frequentie aangetroffen (Rosenberg 1974). Op grond hiervan is onze waarneming niet in tegenspraak met die van Bertrams (1972) en lijkt het erop dat de antigenen van het HL-A systeem die een rol spelen bij de pathogenese van de ziekte van Hodgkin ook bij de pathogenese van myelomatosis betrokken zijn.

In dit familie-onderzoek werd bij de bepaling van de HL-A antigenen één crossing-over waargenomen. Bij een zoon (25III1) van patiënt 25 werd het haplotype (-,7) gevonden terwijl deze patiënt, naast het haplotype (-,12) het haplotype (1,7) had, dat ook zijn vader bleek te bezitten.

Recombinaties treden meestal op tijdens de eerste deling van de meiosis. In de literatuur wordt de recombinatiefraction tussen het 1e en het 2e HL-A locus geschat op 0,5 tot 1 % (Dausset 1970, Bodmer 1972).



Familie 25.

Bloedgroepen.

Bij 29 patiënten en hun familieleden werden de ABO-, MNSs-, P-, Lutheran-, Kell-, Duffy- en Rhesusbloedgroepen bepaald. Bij

nog een patiënt werden alleen de ABO en Rh-bloedgroepen getypeerd. De bij onze groep patiënten waargenomen frequenties der bloedgroepen werden vergeleken met de som der waargenomen frequenties bij 920 Leidse studenten en 926, bij vaderschapsonderzoek betrokken „ouders”. Alleen met betrekking tot de Rh-bloedgroepen werden opmerkelijke verschillen gevonden tussen de groep patiënten en de contrôlegroep.

ABO-bloedgroepen.

	<i>patiënten</i> (n=29)			<i>studenten</i>		<i>„ouders”</i>		χ^2
	O	freq.	E **)	O	freq.	O	freq.	
O	15	0,500	14,7	446	0,485	399	0,431	0,046
A ₁	9	0,300	9,5	289	0,314	298	0,322	
A ₂	4	0,133	3,1	82	0,089	112	0,121	0,051
B	2	0,066	2,5	72	0,078	81	0,087	
A ₁ B	0		0,8	30	0,033	25	0,027	
A ₂ B	0		0,4	1	0,001	11	0,012	

MNSs-bloedgroepen.

	<i>patiënten</i> (n=29)			<i>studenten</i>		<i>„ouders”</i>		χ^2
	O	freq.	E	O	freq.	O	freq.	
MMS+	3	0,103	5,1	165	0,179	161	0,174	0,86
MMS—	2	0,068	4,1*)	74	0,080	82	0,089	1,07
MNS+	8	0,275	7,2	239	0,260	218	0,236	0,08
MNS—	11	0,413	7,1	231	0,251	221	0,239	2,14
NNS+	0	0,0	*)	48	0,052	60	0,065	
NNS—	5	0,137	5,4	163	0,177	183	0,198	0,02

*) verwachte frequentie van MMS— en NNS ± samen 4,17

Analyseren wij de verschillende MNSs-factoren afzonderlijk dan vinden wij voor het aantal M-positieve personen (O 24, E 21,8) een chi-kwadraat van 0,48, voor het aantal N-positieven (O 24, E 21,5) 0,75, voor het aantal (S+)-positieven (O 11, E 14) 0,84 en voor het aantal MN-positieve personen (O 19, E 14,3) 2,40. Deze laatste chi-kwadraat geeft een verschil aan bij een overschrijdingskans (p) van $\pm 0,15$.

**) verwacht op grond van de som der waargenomen aantallen bij de 2 contrôle-groepen.

P-bloedgroepen.

	<i>patiënten</i> (n = 29)			<i>studenten</i>		<i>„ouders”</i>		χ^2
	O	freq.	E	O	freq.	O	freq.	
P ₁ +	24	0,827	22,4	697	0,758	725	0,783	0,25
P ₁ —	5	0,173	6,6	223	0,242	200	0,217	

Kell-bloedgroepen.

	<i>patiënten</i> (n = 29)			<i>studenten</i>		<i>„ouders”</i>		χ^2
	O	freq.	E	O	freq.	O	freq.	
K+	2	0,068	2,2	63	0,068	79	0,085	0,03
K—	27	0,932	26,8	857	0,931	845	0,914	

Duffy-bloedgroepen.

	<i>patiënten</i> (n = 29)			<i>studenten</i>		<i>„ouders”</i>		χ^2
	O	freq.	E	O	freq.	O	freq.	
Fy(a+)	24	0,827	20	639	0,695	622	0,675	2,09
Fy(a—)	5	0,173	9	281	0,305	300	0,325	

Lutheran-bloedgroepen.

	<i>patiënten</i> (n = 29)			<i>studenten</i>		<i>„ouders”</i>		χ^2
	O	freq.	E	O	freq.	O	freq.	
Lu(a—)	28	0,932	27,5	822	0,955	870	0,943	0,00
Lu(a+)	1	0,068	1,5	38	0,044	52	0,056	

Rhesus-bloedgroepen.

	<i>patiënten</i> (n = 30)			<i>studenten</i>		<i>„ouders”</i>	
	O	freq.	E	O	freq.	O	freq.
CCDee	3	0,100	5,6	178	0,194	173	0,186
CCD ^u ee	—			2	0,002	—	
CcDee	4	0,133	9,8	299	0,325	308	0,332
CcD ^u ee	—			4	0,004	—	
Ccdee	—			8	0,009	7	0,008
CcDEe	7	0,233	4,1	126	0,137	125	0,135
ccDEe	6	0,200	3,2	98	0,107	97	0,105
ccD ^u Ee	—			3	0,003	—	
ccdEe	1	0,033	0,2	8	0,009	6	0,007
ccDEE	2	0,066	0,9	30	0,033	28	0,021
ccDee	—			15	0,016	19	0,021
ccdee	7	0,233	4,5	135	0,147	144	0,155

Rhesus-bloedgroepen. (vervolg)

	<i>patiënten</i> (n=30)	<i>studenten</i>	<i>„ouders”</i>
C ^W CD _{Dee}	—	8 0,009	12 0,013
C ^W cD _{Dee}	—	5 0,005	6 0,007
C ^W cD _{Ee}	—	1 0,001	2 0,002
CcD _{EE}	—	— —	1 0,001

Vergelijking van de verschillende Rhesus-antigenen afzonderlijk tussen de groep patiënten en de contrôles geeft de volgende resultaten:

	<i>patiënten</i>		<i>contrôles</i>	χ^2	
	O	E	O		
D+	22	24,9	1540	1,45	p = ± 0,25
D—	8	5,1	308		
C+	14	20,4	1265	5,48	p < 0,02
C—	16	9,6	583		
c+	27	23,9	1475	1,32	p = ± 0,25
c—	3	6,1	373		
E+	16	8,6	525	7,76	p < 0,01
E—	14	21,4	1323		
e+	28	29	1789	0,29	p = ± 0,55
e—	2	1	59		

Het antigeen C blijkt bij de groep patiënten onder-vertegenwoordigd te zijn en het antigeen E komt meer voor dan bij de contrôle-groep. Om een indruk te krijgen over verschillen met betrekking tot de *compound antigens* (nieuwe antigene eigenschappen door combinatie van antigenen in cis) vergeleken wij de frequenties van de vermoedelijke combinaties van C, c, E en e bij onze patiënten met die der contrôles. Dit zijn de antigen rh_i (Ce), f (ce) en cE. Voor deze haplotypen werden respectievelijk de onderstaande waargenomen en verwachte frequenties genoteerd:

	<i>patiënten</i>		<i>contrôles</i>
	O	E	O
Ce	17	26,4	1654
ce	25	24,0	1475
cE	18	9,6	583

Het verschil tussen beide groepen is statistisch significant ($\chi^2 = 10,90$, 2 d.f.) bij $p < 0,005$!

Ook als we alleen kijken naar het al of niet aanwezig zijn in het fenotype van de antigenen C en E vinden wij een significant verschil ($\chi^2 = 10,26$, 3 d.f., $p < 0,02$):

				<i>patiënten</i>		<i>contrôles</i>
				O	E	O
CCee	(3)	C+	E—	7	16,2	1010
Ccee	(4)					
CcEe	(7)	C+	E+	7	4,2	255
ccEE	(2)	C—	E+	9	4,4	270
ccEe	(7)					
ccee	(7)	C—	E—	7	5,2	313

Vermoedelijk hadden onze patiënten de volgende Rh-genotypen:

CDe/CDe	(3)
CDe/cde	(4)
CDe/cDE	(7)
cDE/cde	(6)
cdE/cde	(1)
cDE/cDE	(2)
cde/cde	(7)

Wanneer wij de frequenties van de waargenomen 4 haplotypen vergelijken met die van de contrôles dan bestaat er een statistisch significant verschil ($\chi^2 = 8,54$, 3 d.f.) bij een overschrijdingskans $p < 0,05$:

	<i>patiënten</i>		<i>contrôles</i>
	O	E	O
CDe	17	25,1	1580
cde	25	22,8	1407
cDE	17	9,3	566
(rest)	1(cDE)	2,4	143

TABEL IV

Immuunglobuline-allotypen, HL-A antigenen en bloedgroepen van 38 patiënten met myelomatosis. Voor Gm en voor de leucocytenantigenen zijn de vermoedelijke genotypen aangegeven.

Patiënt	Allotypen Gm	A,m	Inv	Paraproteïne subklasse	Gm	Inv
IgG kappa paraproteïnemie						
3	(n—,g,za/n—,g,za)	1+,2—	1—,a—	IgG ₁	za	
5	(n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	1—,a—	IgG ₁	f	
7	n+,b,f	1+,2—	1+,a+	IgG ₂	n	
8	(n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	1—,a—	IgG ₁	za	
9	(n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	1—,a—	IgG ₁	f	
11	(n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	1+,	IgG ₁	za	la
14	n+,b+f	1+,2—	1—,a—	IgG ₁	f	
16	(n+,b,f/n—,g,za)		1—,a—	IgG ₁	za	
23	(n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	1—,a—	IgG ₁	f	
24	(n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	1—,a—	IgG ₁	f	
25	(n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	1+,a+	IgG ₁	za	
31	(n+,b,f/n—,g,za)	1+,2+	1—,	IgG ₄	4a	
38	n+,b,f	1+,2—	1—,	IgG ₁	f	
IgG lambda paraproteïnemie						
2	(n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	1—,a—	IgG ₁	f	
17	(n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	1—,a—	IgG ₁	f	
27	(n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	1—,a—	IgG ₂	n	
33	n+,b,f	1+,2—	1—,a—	IgG ₁	f	
IgA kappa paraproteïnemie						
1	(n—,b,f/n—,g,za)	1+,2+	1—,a—	IgA ₁		
28	(n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	1—,a—	IgA ₁		
29	n+,b,f	1+,2—	1—,a—	IgA ₁		
34	(n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	1—,a—	IgA ₁		
36	(n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	1—,	IgA ₁		
IgA lambda paraproteïnemie						
6	(n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	1+,	IgA ₁		
10	(n—,g,za/n—,g,za)	1+,2—	1—,a—	IgA ₁		
12	n+,b,f	1+,2—	1—,a—	IgA ₁		
15	(n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	1+,a+	IgA ₁		
19	(n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	1—,a—	IgA ₁		
21	n+,b,f	1+,2—	1—,a—	IgA ₁		
35	n+,b,f	1+,2—	1—,	IgA ₁		
Kappa-paraproteïnemie						
13	(n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	1+,a+			
18	n+,b,f	1+,2—	1—,			
20	(n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	1—,a—			
22	n+,b,f	1+,2—	1—,a—			
26	(n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	1+,a+			
30	(n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	1—,a—			
32	(n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	1—,a—			
37	n+,b,f	1+,2—	1—,			
Niet secretorisch (solitair?) plasmocytoom						
4	(n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	1—,a—			

HL-A antigenen	Bloedgroepen						
2,7	A ₁	NN _s	P ₁ —	Lu(a—)	ccdce	K—	Fy(a—)
1,8	O	NN _s	P ₁ +	Lu(a—)	CCDec	K—	Fy(a+)
(W28,12/1,7)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccdec	K—	Fy(a+)
(1,—/?W15)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccdec	K—	Fy(a+)
(9,12/1,7)	O				CcDec		
(2,12/W28,—)	B	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEE	K—	Fy(a+)
(2,14/9,7)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccdec	K—	Fy(a—)
(—,12/1,7)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccdec	K—	Fy(a—)
(3,7/W19?,W5?)	O	MNS	P ₁ —	Lu(a—)	CCDec	K—	Fy(a+)
(2,5/3,7)	O	MMS	P ₁ —	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)
(2,17/3,7)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a+)	ccDEe	K—	Fy(a+)
(2,W15/9,27)	A ₂	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccdec	K—	Fy(a+)
(2,W15/2,W10)	A ₁	MNS	P ₁ —	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)
(2,W18/2,W15)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)
(—,5/2,W15)	O	NN _s	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)
(2,12/2,W15)	A ₂	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccdec	K—	Fy(a+)
(9,W10/11,5)	B	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a—)
(—,5/W29,—)	O	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a—)
(W23,12/W24,12)	A ₂	NN _s	P ₁ +	Lu(a—)	CcDec	K—	Fy(a+)
(2,W5/1,8)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)
(1,5/2,W15)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)
(1,5/1,12)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDec	K+	Fy(a+)
(1,8/2,W10)	O	MMS	P ₁ —	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)
(2,W10/W19,5)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDec	K—	Fy(a+)
(3,W5/10,W16)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEE	K—	Fy(a+)
(—,—/W29,12)	O	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CCDec	K—	Fy(a+)
(9,7/2,W10)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K+	Fy(a+)
(2,W10/W26,W16)	A ₁	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	ccd*Ee	K—	Fy(a+)
(2,7/2,17)	A ₁	NN _s	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)
(1,8/9,W15)	A ₂	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)

* D+D^u:—

From all these saddening data Brother Juniper contrived an index for each peasant. He added up the total for victims and compared it with the total for survivors, to discover that the dead were five times more worth saving. It almost looked as though the pestilence had been directed against the really valuable people in the village of Puerto. And on that afternoon Brother Juniper took a walk along the edge of the Pacific. He tore up his findings and cast them into the waves; he gazed for an hour upon the great clouds of pearl that hang for ever upon the horizon of that sea, and extracted from the beauty a resignation that he did not permit his reason to examine. The discrepancy between faith and the facts is greater than is generally assumed.

Uit: Thornton Wilder, *The Bridge of San Luis Rey*.

In immunogenetisch opzicht onderscheidt deze groep patiënten met myelomatosis zich het meest opvallend wat de Rhesusantigenen C en E betreft. Ten opzichte van de doorsnee Nederlandse bevolking wordt een verhoogde frequentie van het Rhesushaplotype cDE aangetroffen, terwijl CDe verminderd aanwezig is. Daar een duidelijk verband met het onderhavige ziektebeeld vooralsnog niet is aan te geven, lijkt deze waarneming er alleen maar toe te dienen om het moeilijk te maken (Nijenhuis 1974). Een voor de hand liggende rol vervullen Rhesusfactoren in de pathogenese van erythroblastosis foetalis (Van der Weerd 1971) en in die van sommige autoimmun-hemolytische anemieën (Swisher 1972). Maar wat te zeggen over de verminderde frequentie van het D-antigeen bij patiënten met poly-arthritis reumatica acuta (Cohen 1963) en bij patiënten met leukemie beneden de 4 en boven de 50 jaar (De George 1970)? Verlies van antigene eigenschappen of verminderde agglutineerbaarheid der erythrocyten kan bij onze groep patiënten wel uitgesloten worden geacht. Wellicht is het Rhesusgenencomplex slechts gekoppeld aan nog onbekende factoren, die een rol spelen bij de pathogenese van myelomatosis, zoals bijvoorbeeld de ABO-bloedgroepen met de serumspiegel van zure fosfatase verband houden (Nijenhuis 1974). Een koppeling tussen bloedgroepantigenen en immuunglobuline-allotypen is nooit aangetoond (Van Loghem 1971). Dit maakt ook een koppeling met de genen, die de variabele delen der immuunglobulinemoleculen bepalen, onwaarschijnlijk. De biologische functie van het Rhesusantigenencomplex, die wat haar gecompliceerdheid betreft wel vergeleken wordt met het HL-A systeem, lijkt beperkt gezien het feit dat deze antigenen alleen op erythrocyten schijnen voor te komen (Race en Sanger 1968). Het is natuurlijk niet uitgesloten dat ook Rhesusantigenen als receptoren voor virussen kunnen fungeren, zoals dit voor ABO-antigenen is gepostuleerd om hun relatie met bepaalde infectieziekten te verklaren (Nijenhuis 1974). Maar ABO-antigenen komen op vrijwel alle weefsels voor. Over de chemische structuur van rhesusantigenen bestaan slechts weinig en alleen maar indirecte gegevens, verkregen door verschillende stoffen als remmer van passieve hemagglutinatiereacties met anti-D te gebruiken en vervolgens daarmee anti-D antistoffen op te wekken bij

proefdieren. Op deze wijze werd onder andere aannemelijk gemaakt dat Rhesusfactoren antigene eigenschappen gemeenschappelijk hebben met sialogangliosiden uit hersenweefsel en met glycoproteïnen van pseudomonasbacteriën (Dodd 1964). Kruisreactiviteit tussen bloedgroepantigenen en bacteriële of virale celwandantigenen zou een relatieve of partiële immuundeficiëntie tot gevolg kunnen hebben (Muschel 1966) zoals naderhand ook voor leucocytenantigenen is gepostuleerd.

De bij dit onderzoek gevonden zwakke relatie met HL-A5 geeft wellicht enige steun aan de waarneming van Bertrams (1972), die bij myelomatosis de frequentie van W18 verhoogd vond, een antigeen dat met HL-A5 en W5 nauw verband houdt. Samen vormen deze antigenen het 4c-complex waarvan factoren ook bij de ziekte van Hodgkin in verhoogde frequentie zijn aangetroffen. De rol die leucocytenantigenen bij bepaalde infecties spelen wordt gezocht in de reeds genoemde, al of niet verworven „molecular mimicry” met antigenen van bepaalde virussen (of bacteriën), in hun functie als virusreceptoren maar bovenal in hun bij proefdieren vastgestelde koppeling aan „immune response”-genen (zie hoofdstuk II).

Wat de frequentie der allotypen betreft werden geen duidelijke verschillen met de doorsnee Nederlandse bevolking gevonden. Als de groep patiënten groter was zou misschien een significante relatie met Gm(n—) naar voren zijn gekomen. Voor deleties, duplicaties of hybridisaties van immuunglobulinegenen werden bij onze patiënten geen aanwijzingen gevonden.

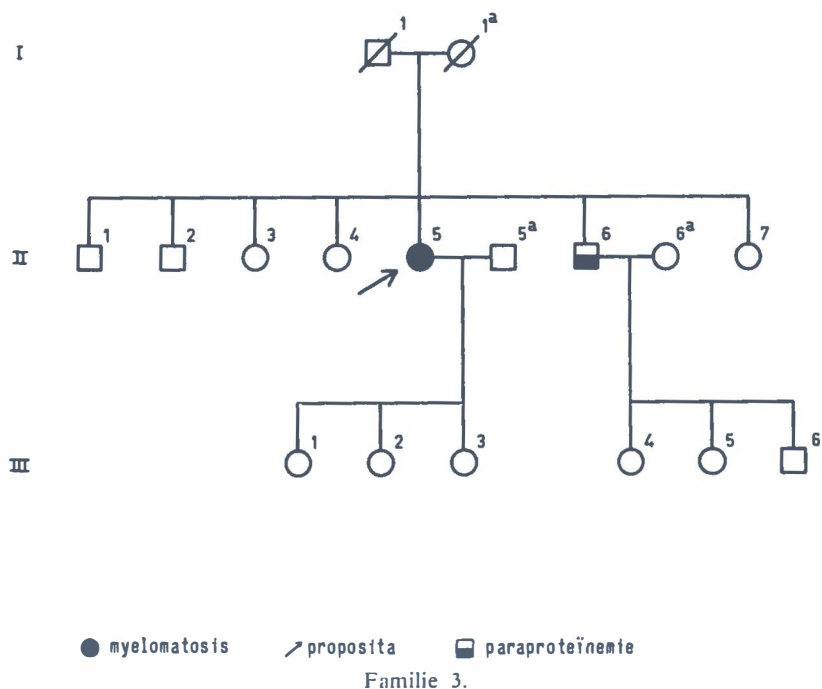
OVER DE INDIVIDUELE ANTIGENE SPECIFICITEIT
VAN PARAPROTEÏNEN IN FAMILIES *)

Gezien het verloop van de rijping van de antistofreactie is de veronderstelling geopperd dat een beperking van de variabiliteit onder antistofvormende cellen met betrekking tot het antigeenbindend vermogen het ontstaan van paraproteïnemie en daarmee van plasmacellenneoplasie zou kunnen bevorderen. Beperking ervan kan het gevolg zijn van pathologische processen waardoor het lymfoïde systeem slechts gebrekkige antistofreacties kan opbouwen (zie hoofdstuk I). Zo bleek patiënte 21 preëxistent een IgG, IgM-hypogammaglobulinemie te hebben. Op genetisch niveau zouden enerzijds chromosomale afwijkingen deze beperking van variabiliteit kunnen veroorzaken. Aanwijzingen daarvoor werden echter bij het onderzoek van de immuunglobuline-allotypen niet gevonden (Hoofdstuk V). Anderzijds zou het mogelijk kunnen zijn dat individuen homozygoot zijn op een groot aantal loci van genen die de antigeenbindingsplaatsen van antistofmoleculen bepalen. Dit kunnen genen zijn die de directe controle op de synthese van bepaalde immuunglobulinepolypeptideketens uitoefenen maar ook genen, die hun expressie vinden in het thymusafhankelijke lymfoïde systeem. Ook defecten van genen die de regulatiemechanismen ten aanzien van de differentiatie en proliferatie van antistofvormende cellen bepalen dienen overwogen te worden. Het is misschien niet uitgesloten dat ook het ontbreken van de mogelijkheid bepaalde constante gedeelten van immuunglobulinepolypeptideketens te produceren secundair tot een beperking van de expressie van genen voor het variabele deel aanleiding zal geven.

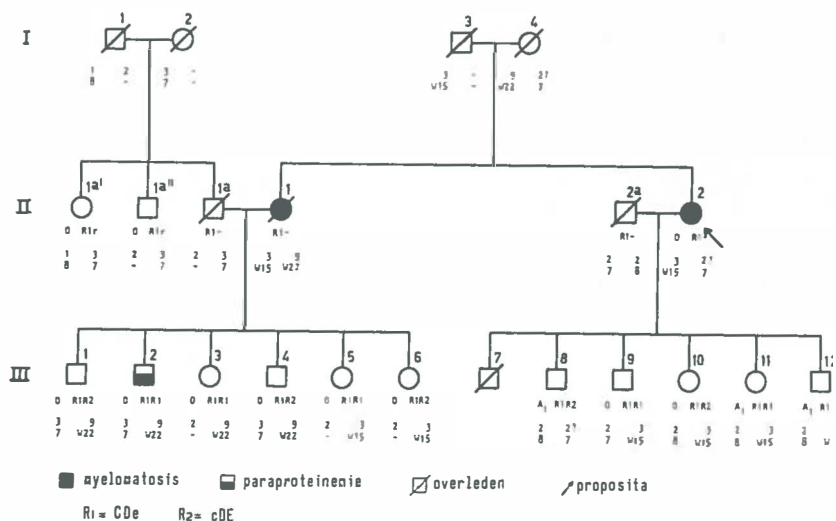
Een genetische predispositie voor het ontstaan van paraproteïnemie, waarschijnlijk berustend op beperkte variabiliteit met betrekking tot het antigeenbindend vermogen van antistofvormende cellen, wist Eichmann (1971a,b) aan te tonen bij konijnen die ingeteeld waren op de eigenschap, bij immunisatie met streptokokkenkoolhydraat, met monoklonale antistofreacties te reageren. Niet alleen werd idiotypische kruisspecificiteit gevonden onder monoklonale

*) Dit onderzoek werd verricht in samenwerking met drs. Th. Ockhuizen en wordt nog voortgezet met subsidie van het K.W.F.-N.O.K.

antistreptokokkenkoolhydraat-antistoffen binnen een familie, ook het pre-immuunserum van genoemde dieren bleek de precipitatie-reactie van het betreffende idiotype met het homologe cavia-anti-idiotype serum te remmen. Mede gezien de waarneming van Seligmann (1967), die door middel van de Ouchterlonytechniek kruisspecificiteit vond tussen macroglobulinen van personen uit een familie, werden wij gestimuleerd in het onderzoek naar individuele antigene kruisspecificiteit tussen paraproteïnen van personen uit een familie als wel naar het voorkomen van deze antigene eigenschappen in het serum van de andere familieleden. Bij dit onderzoek hebben wij ons in eerste instantie beperkt tot de twee families (3 en 12) waarvan meer dan een persoon een paraproteïne had. Patiënte 3



bleek een IgG₁λ-paraproteïne en haar broer, 3II6, een IgG₂λ-paraproteïne in het serum te hebben. Beide personen waren met betrekking tot hun leucocytenantigenen en hun immuunglobuline-allotypen genotypisch identiek (zie tabel B en C in bijlage). Zij verschilden echter met betrekking tot hun ABO- en P-bloed-



Familie 12.

groepen. Van proposita 12 was het alleen mogelijk de immuun-globuline-allotypen, de ABO-bloedgroep en de D-factor van het Rhesuscomplex te bepalen. Zij was 0 Rhesus (D)-positief en was wat de allotypen betreft fenotypisch (n⁺, b, f). Haar neef (12III2) was wat deze factoren betreft fenotypisch aan haar gelijk. (Zie tabel B en C in de bijlage). Doordat het mogelijk was een broer en zuster van de echtgenoot van patiënte 12II1, de zuster van de proposita, te onderzoeken, gelukte het van deze persoon (12II1) wat haar leucocytenantigenen betreft het genotype te reconstrueren**)

**) Uit de typering van de kinderen 12III1 t/m 6 volgt dat patiënte (12II1) en haar echtgenoot (12II1a) samen de haplotypen (2,—), (3,7), (3,W15) en (9,W22) hebben gehad. Uit de typering van 12II1a' en 12II1a' werden wij geïnformeerd over 3 van de 4 haplotypen van de ouders (12II1 en 12II2) van 12II1a: (1,8) en (3,7). Hieruit volgt dat deze persoon (12II1a) het genotype (2,—/3,7) en zijn echtgenote (12II1), die aan myelomatosis overleed, het genotype (3,W15/9,W22) gehad moet hebben.

Het genotype van de proposita (12II2) met betrekking tot de leucocytenantigenen was niet met zekerheid te reconstrueren uit de haplotypen van haar kinderen (12III8 t/m 12) en haar zuster (12II1). Wel kon een vermoeden worden uitgesproken. Gezien de typeringen bij de kinderen (12III8 t/m 12) moeten de haplotypen van proposita 12 en haar echtgenoot (12II2a) bestaan uit de genoemde haplotypen bij deze kinderen (12III8 t/m 12) en een tweede (2,7; eventueel —,7), (2,8; eventueel —,8) of (3,W15). Omdat het haplotype (3,W15) ten opzichte van (2,7) relatief zeldzaam is en dit haplotype ook bij haar zuster voorkomt is het HL-A genotype van proposita 12 vermoedelijk (3,W15/2,7), van haar echtgenoot dan (2,7/2,8).

Ten aanzien van het Rhesuspatroon hadden proposita en haar zuster beiden het haplotype CDe. Zij kunnen allebei tevens het haplotype cDe gehad hebben.

Onderzoekingen met betrekking tot individuele antigene kruis-specificiteit tussen humane paraproteïnen werden tot nu toe alleen uitgevoerd met de immunodiffusiemethode volgens Ouchterlony (1958). De meestentijds hierbij verkregen negatieve resultaten zouden geweten kunnen worden aan de betrekkelijke ongevoeligheid van immunoprecipitatie-reacties. Gebleken is namelijk dat antigenen voor precipitatie tenminste 3 valenties moeten bezitten (Hopper 1971). Dit is dan ook de reden dat wij bij dit onderzoek gebruik maakten van de passieve hemagglutinatie-inhibitiemethode (Wells 1973).

Materialen en methoden.

Voor de isolatie van de genoemde paraproteïnen werd uitgegaan van plasma dat door middel van *plasmaferese* verkregen werd. Voor de plasmaferese werd gebruik gemaakt van een steriel en pyrogeenvrij bloedafnamesysteem met twee met elkaar in serie verbonden zakken waarvan de eerste gevuld was met 75 ml 2,3 % glucose en 2,7 % dinatriumcitraat (C.L.B. Amsterdam). Het in de eerste zak afgenomen bloed werd in een verwarmde centrifuge (Bloedbewerking A.Z.G., hoofd Prof. Dr. T. Huizinga) afgedraaid, waarna door middel van een klem (Fenwal Laboratories) bloedcellen en plasma, in twee zakken, van elkaar werden gescheiden. De bloedcellen werden met wat fysiologisch zout via een dubbel infuussysteem (TSB dubbel; C.L.B. Amsterdam) direct aan de patiënt teruggegeven, het plasma werd bij -20°C bewaard.

Voordat met de zoutfractionering werd begonnen moest het plasma worden *gedefibrineerd*. Hiertoe werd aan een deel plasma, een deel van een oplossing toegevoegd bestaande uit 0,1 M CaCl_2 , 10 g % ϵ -aminocapronzuur en 20 E/ml thrombine. Het mengsel werd gedurende 4 uur op smeltend ijs geplaatst, daarna uitgeknepen en 10 minuten gecentrifugeerd bij 15.000 rpm. (Dr. C. Th. Smit Sibinga).

De isolatie van de IgG en IgA-paraproteïnen uit serum alsook van normaal humaan IgG (NHIgG) en IgA (NHIgA) uit een serummengsel van 200 bloeddonoren (Bloedtransfusiecentrum A.Z.G., hoofd Prof. Dr. T. Huizinga) verliep volgens eenzelfde procedure.

Zoutfractionering geschiedde door middel van een 18 % Na_2SO_4 -oplossing bij kamertemperatuur of met een verzadigde $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -oplossing (40 %) bij 4°C . Het door centrifugeren verkregen precipi-

taat werd driemaal gewassen met de Na_2SO_4 (18 %), respectievelijk de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -oplossing (40 %). In het laatste geval weer bij 4° C. Na de laatste wassing werd het precipitaat in een zo'n klein mogelijke hoeveelheid van de beginbuffer van de ionenwisselaar opgelost. Daarna werd uitvoerig gedialyseerd tegen dezelfde beginbuffer (0,01 M fosfaatbuffer pH 8,0). Het dialysaat werd op een kolom ($l = 100$ cm; $\phi = 3,6$ cm) gebracht, gevuld met de *ionenwisselaar* DEAE-cellulose (DE-52 Whatman). De toevoer van de buffer naar de kolom geschiedde door middel van een peristaltische pomp (LKB). De eiwitconcentratie in het eluaat werd gemeten door middel van kwantitatieve absorptie van monochromatisch ultraviolet licht van 280 nm (LKB Uvicord II 8300). Het eluaat werd opgevangen met behulp van een fractiecollector (LKB Ultrorac 7000). De doorbraakpiek met de beginbuffer bevatte bij immuno-electroforese (micro-methode vgl. Scheidegger 1955) en met de Ouchterlonytechniek met konijnen-anti-totaal humaan serum (Behringwerke) zuiver IgG. Na de doorbraakpiek werd de gradiëntmixer (LKB ultograd 11300) ingeschakeld. In de tweede piek zat naast IgA, een restje IgG, albumine en α -globulinen. Alleen de meest IgA-rijke fracties werden — in geval van de isolatie van NHIgA en de IgA-paraproteïnen — bij het verdere onderzoek gebruikt. De fracties werden gedialyseerd tegen gedestilleerd water, drooggevroren en bewaard bij -20° C.

Voor het *opwekken van monospecifieke antisera gericht tegen de individuele antigenen specificiteit (I.A.S.)* van genoemde 4 paraproteïnen werd de methode gevolgd van Henney en Ishizaka (1969). Deze methode berust op de waarneming dat volwassen cavia's te immuniseren zijn tegen een bepaald eiwitantigeen en tegelijkertijd tolerant gemaakt kunnen worden voor antigenen determinanten die dat immunogeen gemeenschappelijk heeft met een overeenkomstig immunogeen (Dvorak 1965, 1966). Voor het verkrijgen van de anti-I.A.S.-antisera tegen de geïsoleerde IgG en IgA-paraproteïnen werden cavia's tolerant gemaakt voor respectievelijk NHIgG en NHIgA. Hiertoe kregen deze dieren in de oorvene 0,5 ml toegediend van een 10 mg/ml oplossing van drooggevroren NHIgG of NHIgA in 0,9 % NaCl. Teneinde eiwitaggregaten te verwijderen was deze oplossing tevoren gedurende 10 minuten gecentrifugeerd bij 3000 rpm (± 2000 g); daarna werd de oplossing nog eens door een millipore-filter (45 μ) gehaald om de oplossing bacteriënvrij te krijgen. Ter

zelfder tijd werden de dieren in 2 voetzolen geïmmuniseerd met per dier in totaal 0,1 ml van een emulsie bestaande uit 5 ml compleet Freund's adjuvans en 5 ml 0,9 % NaCl waarin 10 mg van het desbetreffende geïsoleerde en drooggevroren paraproteïne was opgelost. Na 4 weken werden de dieren verbloed. Het opgevangen bloed werd na minimaal 3 uur stollen gecentrifugeerd bij 2800 rpm gedurende 30 minuten. Het verkregen caviaserum werd over ampullen van 1 ml inhoud verdeeld en bij -20°C bewaard. Met de Ouchterlony-techniek bleken de meeste sera naast voor het homologe paraproteïne specifieke precipiterende antistoffen ook nog met NHIgG of NHIgA kruisreagerende antistoffen te bevatten. Teneinde de verkregen antisera monospecifiek te maken tegen de I.A.S. van de homologe paraproteïnen werden zij over een NHIgG respectievelijk NHIgA-immuunadsorbenskolom gebracht. Als drager voor het immuunadsorbens werd het Sepharose 4 B (Pharmacia) gebruikt, dat geactiveerd werd met CNBr. Direct na het gereedkomen van de gactiveerde Sepharose 4 B werd hieraan een oplossing van NHIgG of NHIgA toegevoegd. Na ongeveer 18 uur incubatie bij kamertemperatuur werd de gelsuspensie behandeld met ethanolamine teneinde de overgebleven actieve plaatsen te blokkeren. Daarna werd gewassen met 0,01 M fosfaat gebufferd zout pH 7,0 (PBZ). De mate van koppeling werd gecontroleerd door voor en na incubatie de extinctie bij 280 en 260 nm te meten. Van 25 ml immuunadsorbens werd vervolgens een kolom gegoten waarop maximaal 5 ml van het te absorberen antiserum werd gebracht. Bij chromatografie van de cavia-antisera gericht tegen de IgG-paraproteïnen uit familie 3, bleken na elutie met 0,01 M PBZ pH 7 in de eerste piek geen precipiterende antistoffen aantoonbaar te zijn. Na elutie met 2 M guanidine-HCL werden in de tweede piek weer de precipiterende antistoffen tegen NHIgG teruggevonden. Deze geabsorbeerde cavia-antisera bleken dus geen precipiterende anti-I.A.S. antistoffen te bevatten. Dit was wel het geval bij chromatografie van de antisera gericht tegen de IgA-paraproteïnen uit familie 12. In de eerste fractie konden precipiterende antistoffen tegen het IgA van de homologe paraproteïnen aangetoond worden naast antilichamen gericht tegen de verontreiniging: α_2 -macroglobuline. De geabsorbeerde cavia-antisera werden in de *passieve hemagglutinatiereactie* getest (Stavitsky 1955) met de geïsoleerde homologe paraproteïnen. Deze werden aan 0 Rhesus

negatieve erythrocyten gekoppeld met gediazoteerd benzidine (bisdiazobenzidine of BDB) volgens de door Gordon (1958) aangegeven methode. Voorafgaande aan de koppeling werden stockoplossingen bereid van BDB en fosfaat gebufferd zout (PBZ) volgens de handleiding van Herbert (1967). De BDB-oplossing werd in 2 ml ampullen bewaard bij -80°C , het PBZ bij 4°C . Voor het stabiliseren van de gewassen erythrocyten (packed cells) gebruikten wij 0,2 % runder serumalbumine (BSA)-oplossing in PBZ, dat regelmatig vers bereid werd. Bij elke serie experimenten werd telkens opnieuw vers bloed bij de donoren afgenomen, 1 : 1 opgevangen in een oplossing van Alsever en ten hoogste 48 uur lang gebruikt. Vóór koppeling werden de erythrocyten 5x gewassen met PBZ. Omdat de verhouding BDB tot antigeen bij de koppeling zeer kritisch is werd dit voor elke stockoplossing BDB bepaald in een „dambord-experiment”, waarbij afwisselend de BDB en de antigeenoplossing werden gevarieerd en constant gehouden. Uiteindelijk werden die concentraties BDB en antigeen gebruikt waarmee de hoogste titer werd verkregen met het homologe cavia-antiserum. Bij onze experimenten werd 1,5 ml paraproteïne-oplossing (eindconcentratie variërend van 0,5—1 mg/ml) gemengd met 0,05 ml van een 50 % erythrocytensuspensie in PBZ en 0,25 ml BDB-verdunning in PBZ (variërend van 1 : 60 tot 1 : 80). Dit mengsel werd 5 minuten bij kamertemperatuur geschud, daarna 5 maal gewassen met 0,2 % BSA in PBZ en tenslotte in 5 ml van deze oplossing geresuspendeerd zodat een 0,5 % celsuspensie werd verkregen. Gesensibiliseerde erythrocyten met het homologe cavia-antiserum (A1) en met BSA (B2) en niet-gesensibiliseerde cellen eveneens met het cavia-antiserum (A2) en met BSA (B1) werden bij elk experiment als contrôles meegenomen. Alle gebruikte antisera werden voor gebruik gedurende 20 minuten met een gelijk volume packed cells bij kamertemperatuur geabsorbeerd. Met de zo uitgevoerde passieve hemagglutinaties werden de geabsorbeerde cavia-antisera getest. De titers van deze antisera bleken te variëren van 1 : 8000 tot 1 : 64000.

RESULTATEN.

Familie 3

Op twee manieren werd nagegaan of er kruisspecificiteit was aan

te tonen tussen de individuele antigene specificiteit (I.A.S.) van het IgG₁ κ -paraproteïne (I.A.S. 3) van *proposita* 3 en die van het IgG₂ λ -paraproteïne (I.A.S. 3II6) van haar broer 3II6, en tussen de I.A.S. van deze paraproteïnen en de sera van de andere familieleden. Enerzijds gebruikten wij een hemagglutinatiesysteem bestaande uit 0 Rhesus negatieve erythrocyten, gesensibiliseerd met het paraproteïne van *proposita* 3, en het homologe cavia-anti I.A.S. 3-antiserum (CAS 32). Anderzijds werd gebruik gemaakt van een hemagglutinatiesysteem, bestaande uit 0 Rhesus negatieve erythrocyten, gesensibiliseerd met het paraproteïne van 3II6, en het homologe cavia-anti I.A.S. 3II6-antiserum (CAS 14).

1. Het CAS 32-hemagglutinatiesysteem.

Het anti-I.A.S. 3-antiserum (CAS 32) bleek in de hemagglutinatiereactie agglutinatie te geven tot een maximale verdunning van 1 : 64.000. In verband met het mogelijk teruglopen van de gevoeligheid van het systeem werd de volgende dag de hemagglutinati-inhibitoreactie uitgevoerd met een antiserum (CAS 32)-verdunning van 1 : 16.000. De verdunningsreeks met de sera van de familieleden werd altijd gestart met een serumverdunning 1 : 8. Hiermee bedroeg de immuunglobulineconcentratie bij het begin ongeveer 2 mg/ml wanneer wij uitgaan van een totaal serum immuunglobulineconcentratie van 2 gr^o/₁₀₀. De beginconcentratie van de geïsoleerde en drooggevroren fracties bedroeg steeds 1 mg/ml. De resultaten met dit systeem waren als volgt:

<i>Testsera</i>	<i>Serumnummer</i>	<i>Remmingstiter</i>
gepooled NHlgG		negatief
gepooled NHS		negatief
IgG ₁ κ -paraproteïne 3		1 : 16.000
IgG ₂ λ -paraproteïne 3II6		negatief
familie 3II1	1740	intermediair beeld tot 1 : 16
2	1741	intermediair beeld tot 1 : 8
3	1744	intermediair beeld tot 1 : 16
5 (<i>proposita</i>)		1 : 64.000
5a	1711	intermediair beeld tot 1 : 32
6	1742	negatief
6a	2754	intermediair beeld tot 1 : 16
7	1743	intermediair beeld tot 1 : 16

<i>Testsera</i>	<i>Serumnummer</i>	<i>Remmingstiter</i>
III1	1712	intermediair beeld tot 1 : 32
2	1713	intermediair beeld tot 1 : 32
3	1714	intermediair beeld tot 1 : 16
4	2755	intermediair beeld tot 1 : 32
5	2753	negatief
6	2756	intermediair beeld tot 1 : 8
F(ab') ₂ -fragment		1 : 64.000
pFc'-fragment		negatief
H-keten		1 : 64
L-keten		1 : 256

Dat het CAS 32 een specifiek antiserum is, gericht tegen de I.A.S. van paraproteïne 3, blijkt uit de volgende feiten. Ten eerste bleek er geen remming op te treden met gezuiverd NHlgG, dat verkregen was uit een pool van sera van 200 donoren. Ten tweede bleek, dat een serummengsel van 200 bloeddonaoren geen remming gaf. Ten derde gaf het gezuiverde paraproteïne van proposita daarentegen een inhibitie tot een verdunning van 1 : 16.000. Om bovendien een argument te hebben, dat de genoemde specificiteit (I.A.S. 3) op het variabele deel van het IgG₁-paraproteïne van proposita 3 ligt, hebben wij nog onderzocht hoe de remming was met F(ab')₂ en pFc'-fragmenten van dit paraproteïne (Edelman 1970). Bij dit laatste experiment trad geen remming op van de hemagglutinatiereactie met het pFc'-fragment, maar wel met het F(ab')₂-fragment. Dat de titer (1 : 64.000) hoger was dan de remming verkregen met het niet gesplitste paraproteïne, kan worden toegeschreven aan het feit, dat de molariteit van het F(ab')₂-fragment hoger is, omdat er ook hier weer uitgegaan was van een beginconcentratie van 1 mg/ml. Bij het beoordelen van de resultaten in de hemagglutinatie-inhibitie zagen wij bij gebruik van de sera van familieleden in de eerste verdunningsstappen, een intermediair beeld dat tussen volledige agglutinatie en volledige remming inlag. De interpretatie van deze beelden is moeilijk. Het kan er op duiden dat er kruisspecificiteit optreedt tussen het I.A.S. 3 en de sera van de familieleden. Voorts werd nog nagegaan of de zware en de lichte ketens van dit paraproteïne afzonderlijk remming gaven. Deze immuunglobulinepolypeptideketens werden verkregen door middel van reductie met 2-mercapto-

ethanol en alkylering met iodoacetaat (Fleischman 1962). Zware ketens lieten remming zien tot een titer van 1 : 64, lichte ketens tot een titer van 1 : 256. Hieruit kan worden geconcludeerd, dat de I.A.S. 3 zowel door de lichte als door de zware ketens wordt bepaald en dat daarbij de conformatie in het intacte molecuul (of F(ab')₂-fragment) van belang is.

2. *Het CAS 14 - hemagglutinatiesysteem.*

Het anti-I.A.S. 3II6-antiserum (CAS 14) haalde in de hemagglutinatie-reactie met het homologe IgG₂λ-paraproteïne van 3II6 op de 0 Rhesus negatieve erythrocyten een titer van 1 : 8000. Getest werd de volgende dag met een antiserumtiter van 1 : 4000. Bij de inhibitie-experimenten met het paraproteïne van proposita 3 en het serum van de overige familieleden werden de volgende waarnemingen gedaan:

<i>Testsera</i>	<i>Serumnummer</i>	<i>Remmingstiter</i>
gepooled NHIgG		negatief
gepooled NHS		negatief
IgG ₁ κ-paraproteïne 3		negatief
IgG ₂ λ-paraproteïne 3II6		1 : 256
familie 3II1	1740	negatief
2	1741	negatief
3	1744	negatief
5a	1711	negatief
6a	2754	negatief
7	1743	negatief
III1	1712	negatief
2	1713	negatief
3	1714	negatief
4	2755	negatief
5	2753	negatief
6	2756	negatief

Inhibitie werd dus niet waargenomen.

Familie 12.

Deze familie werd op analoge wijze onderzocht als familie 3. Het

eerste hemagglutinatiesysteem bestond uit 0 Rhesus negatieve erythrocyten, gesensibiliseerd met het IgA₁λ-paraproteïne van proposita 12, en het homologe cavia-anti-I.A.S. 12-antiserum (CAS 23).

Het tweede hemagglutinatiesysteem bestond uit 0 Rhesus negatieve erythrocyten, gesensibiliseerd met het IgA₁λ-paraproteïne van de neef (12III2) van proposita 12, en het homologe cavia-anti-I.A.S. 12III2-antiserum. Met laatstgenoemd systeem bleek echter niet gewerkt te kunnen worden, omdat het IgA₁λ-paraproteïne van 12III2 een binding aanging met albumine, dat zich in de testsera van de familieleden bevond, zodat er aspecifieke agglutinatie optrad.

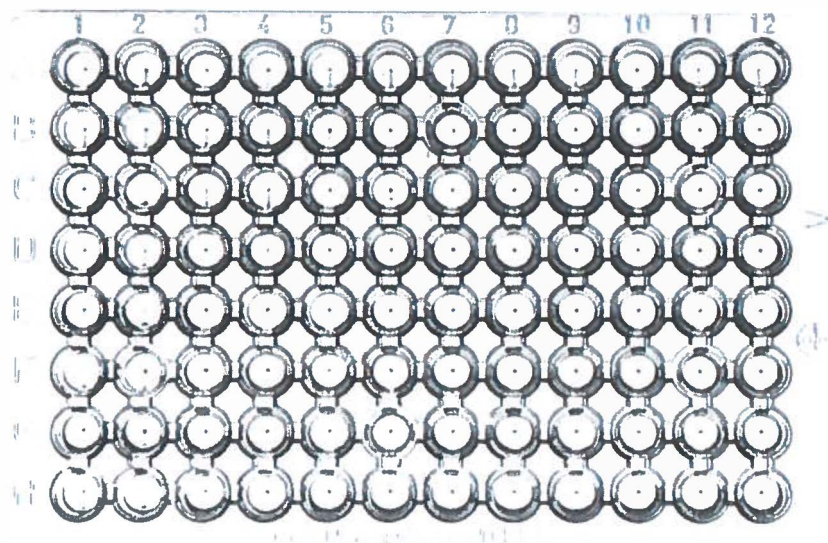
1. Het CAS 23 - hemagglutinatiesysteem.

Het anti-I.A.S. 12 - antiserum (CAS 23), bereikte bij uitverdunden in de hemagglutinatiereactie een titer van 16.000. De volgende dag werd in de hemagglutinatie-inhibitie een titer gebruikt van 1 : 2.000. In dit agglutinerend systeem werden met de sera van de familieleden de volgende remmingstiters verkregen.

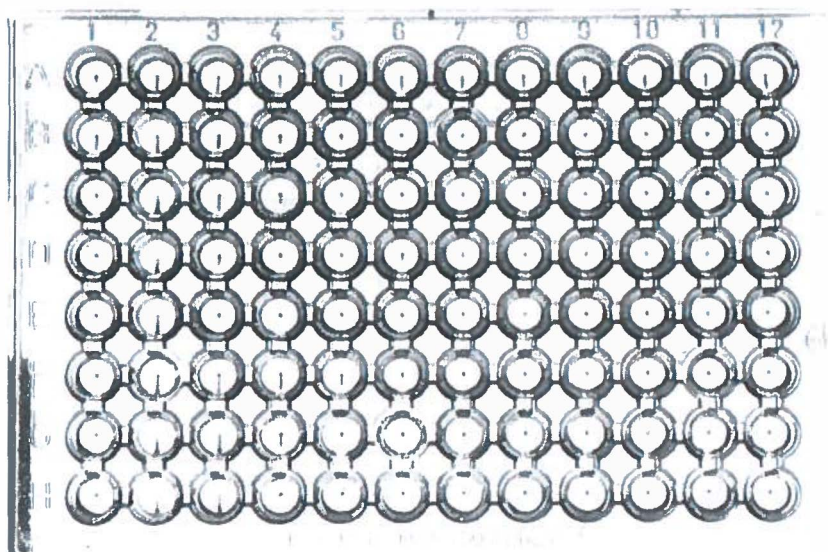
<i>Testsera</i>	<i>Serumnummer</i>	<i>Remmingstiter</i>
gepooled NHIgA		negatief
gepooled NHS		negatief
IgA ₁ λ-paraproteïne 12		1 : 4000
IgA ₁ λ-paraproteïne 12III2		1 : 8
familie 12III1	344	1 : 8
3	5482	negatief
4	5489	
5	5490	negatief
6	357	1 : 32
8	311	1 : 16
9	5656	
10	5655	1 : 8
11	312	1 : 8
12	324	1 : 16
12III1a'	6401	negatief
1a''	6402	negatief

Bij de inhibitie-experimenten met de sera van enkele familieleden, zagen we een duidelijke remming optreden, evenals met het para-

De Passieve Hemagglutinatie-Inhibitie met het CAS 23-Hemagglutinatiesysteem.



I



II

(I) O Rhesus negatieve erythrocyten gesensibiliseerd met het $\text{IgA}_1\lambda$ -paraproteïne van proposita 12(BDB 1 : 70/BSA 0,2%) en het homologe cavia-anti-I.A.S. 12-antiserum (CAS 23) in een verdunning van 1 : 2000. A1: CAS 23 1 : 4 in PBZ + BSA 0,2% + gesensibiliseerde erythrocyten. A2: CAS 23 1 : 4 in PBZ + BSA 0,2% + niet-gesensibiliseerde ery's. B1: BSA 0,2% + gesensibiliseerde erythrocyten. B2: BSA 0,2% + $\text{IgA}_1\lambda^{12}$ 1 mg/ml + gesensibiliseerde ery's. C1, E1 en G1 zijn gelijk aan A1; C2, E2 en G2 aan A2; D1, F1 en H1 aan B1. D2, F2 en G2 bevatten naast BSA 0,2% en gesensibiliseerde ery's respectievelijk $\text{IgA}_1\lambda^{12III2}$ 1 mg/ml, NHlgA 1 mg/ml en NHS 1 mg/ml. A3 t/m B12: verdunningsreeks $\text{IgA}_1\lambda^{12}$ in BSA 0,2% + CAS 23 + gesensibiliseerde ery's. C3 t/m D12: verdunningsreeks $\text{IgA}_1\lambda^{12III2}$ in BSA 0,2% + CAS 23 + gesensibiliseerde ery's. E3 t/m F12: idem voor NHlgA ; G3 t/m H12 idem voor NHS .

(II) A1 t/m B12 gelijk aan I. C1, D1, E1, F1, G1 en H1 gelijk aan A1. Van C t/m H in 2 telkens het testserum + BSA 0,2% + gesens. ery's; en van 3 t/m 12 iedere keer een verdunningsreeks van het testserum te beginnen met een titer van 1 : 8: C serum 324, D serum 344, E serum 5490, F serum 357, G serum 311 en H serum 312.

proteïne van het familielid 12III2. De contrôle-experimenten bij de sera van de familieleden 12III4 en 12III9, bleken bij herhaling niet correct te zijn, omdat de gesensibiliseerde erythrocyten in aanwezigheid van deze sera agglutineerden. Over de remmingstiters van deze sera kan daarom geen uitspraak worden gedaan.

CONCLUSIE.

Zowel met het anti-I.A.S. 3-antiserum (CAS 32) als met het anti-I.A.S. 3II6-antiserum (CAS 14), werd met de door ons gebruikte hemagglutinatie-inhibitie methode geen kruisspecificiteit gevonden tussen de individuele antigene specificiteit van de beide paraproteïnen (I.A.S. 3 en I.A.S. 3II6) van de proposita 3 en haar broer 3II6. Bij de hemagglutinatie-inhibitie experimenten met het anti-I.A.S. 3-antiserum (CAS 32) en de sera van haar familieleden, zagen we een aantal malen een beeld, dat tussen volledige agglutinatie en volledige inhibitie inlag. In het agglutinerend systeem, dat bestond uit O Rhesus negatieve erythrocyten, gesensibiliseerd met het paraproteïne $\text{IgA}_1\lambda$ van proposita 12 en het homologe cavia-anti I.A.S. 12-antiserum (CAS 23), zagen we het $\text{IgA}_1\lambda$ -paraproteïne van haar neef 12III2 een remming geven tot een verdunning van 1 : 8. Tevens werd er met meerdere sera van andere familieleden een remming geconstateerd.

Indien we de voorlopige resultaten van deze experimenten samenvatten, kan gesteld worden, dat onze bevindingen zeker geen ontkennend antwoord geven op onze vraagstelling, of er kruisspecificiteit bestaat tussen de individuele antigene specificiteit van paraproteïnen van personen uit een familie en tussen de individuele antigene specificiteit van deze paraproteïnen en de sera van de andere familieleden. De resultaten wijzen zelfs in de richting dat er kruisspecificiteit bestaat. Omdat in gepooled normaal serum de eventueel voorkomende kruisreagerende I.A.S. te zeer is verdund, is het noodzakelijk om de waarnemingen uit te breiden met de sera van normale personen. Tevens is het van belang sera van patiënten met een paraproteïnemie, die niet tot de betreffende familie behoren, te testen.

Gezien de zeer ruime schattingen van het aantal verschillende immuunglobulinemoleculen (voornamelijk bepaald door de variabele delen van deze eiwitten) die zowel de mens (Kunkel 1970) als de ingeteelde muis (Kreth 1973) doorgaans kan produceren zouden onze waarnemingen erop kunnen wijzen, dat familieleden van patiënten met myelomatosis een minder gevarieerd arsenaal immuunglobulinemoleculen tot hun beschikking hebben, hetgeen hen predisponeert tot monoklonale antistofreacties. Deze variabiliteitsbeperking is misschien genetisch bepaald.

De resultaten geven naar onze mening voldoende aanleiding om dit onderzoek in deze lijn voort te zetten. Niet alleen zouden de andere in ons bezit zijnde cavia-antisera tegen de genoemde paraproteïnen getest moeten worden, maar tevens zou een meer gevoelige kwantitatieve radio-immunoprecipitatie methode, gebruik makend van ^{125}I -F(ab')₂-fragmenten waarschijnlijk duidelijker resultaten opleveren (Hopper 1970, Eichmann 1971).

SAMENVATTING

In dit proefschrift zijn de resultaten opgetekend van een onderzoek naar de invloed van genetische factoren op het ontstaan van myelomatosis.

Met de nieuwere inzichten omtrent bouw en functie van het lymfoïde systeem (Keuning 1972) als uitgangspunt is in *Hoofdstuk I* getracht een verband te leggen tussen de normale humorale immunitetsreactie enerzijds en paraproteïnemie en myelomatosis anderzijds. Hierbij werd de nadruk gelegd op het feit dat, gezien de rijping van de humorale immunitetsreactie (Siskind 1969) elke antistofreactie naar monoklonaliteit tendeert. Anders gezegd elke antistofreactie beweegt zich tussen een heterogene en monoklonale limiet (Heremans 1971). Dit betekent dat paraproteïnemie op zich genomen geen pathologisch verschijnsel hoeft te zijn. De mate van diversiteit onder specifieke antistoffen wordt tijdens het verloop van humorale immunitetsreacties in grote lijnen bepaald door de verscheidenheid onder antistofvormende voorlopercellen, de complexiteit van immunogene stoffen en de duur van de antigene stimulatie. Op grond hiervan werden de pathologische omstandigheden, die het ontstaan van monoklonale antistofreacties zouden kunnen bevorderen, enerzijds ingedeeld in situaties die gepaard gaan met excessieve stimulatie van het lymfoïde systeem. Anderzijds kwamen congenitale, verworven en passagère immuundeficiënties aan de orde, die door beperking van de verscheidenheid onder antistofvormende cellen, aan het ontstaan van paraproteïnemie ten grondslag zouden kunnen liggen. In aansluiting op datgene wat over het normale functioneren van het humorale immuunsysteem was gezegd, werd de aandacht gevestigd op het feit dat ook stoornissen van het thymusafhankelijke immuunsysteem tot paraproteïnemie kunnen voeren.

In deze bespreking werden tevens dierexperimentele gegevens vermeld, die over de pathogenese van plasmaceltumoren in de literatuur voorhanden zijn.

Voorts werd gepoogd de genoemde fysiologische en pathologische factoren, die het ontstaan van paraproteïnemie zouden kunnen uitlokken, in verband te brengen met de algemene zienswijzen omtrent het ontstaan van neoplasie (Prehn 1971, Farber 1973). Om een beter inzicht te verwerven in de menselijke pathologie van plasmaceltu-

moren werd tevens ingegaan op de algemene kenmerken van neoplasie en op datgene wat bekend is omtrent de kinetiek van plasmaceltumoren. Hierbij kwam ook het onderscheid tussen benigne en maligne plasmacellenneoplasie naar voren. Gerefereerd werd aan de studies van Salmon (1970) en Sullivan (1972), die teruggrijpend op eerdere onderzoeken van Laird (1965), aannemelijk hebben kunnen maken dat dit verschil kwantitatief van aard is.

Tenslotte werd geconcludeerd dat, gezien de experimenten van McIntire (1969) in kiemvrije en conventionele BALB/c-muizen, antigene stimulatie een centrale rol speelt bij het ontstaan van de meeste vormen van plasmacellenneoplasie. Dit maakt het waarschijnlijk dat deze tumoren primair in secundaire lymfoïde organen ontstaan. Hieruit volgt tevens dat de voorkeurslocalisatie in het beenmerg in eerste instantie bepaald wordt door het feit dat het beenmerg het natuurlijke eindpunt is van vele plasmacellen.

Hoofdstuk II werd gewijd aan een algemene beschouwing over genetische aspecten van de humorale immuunreactie. Hierbij werd een onderscheid gemaakt tussen een algemene humorale immuunreactiviteit en een reactiviteit die specifiek op bepaalde antigenen gericht is. Uit dierexperimenten (Biozzi 1971) is gebleken dat de eerstgenoemde vorm van immuunreactiviteit weerspiegeld wordt in de concentratie van immuunglobulinen in het serum en berust op de genetisch bepaalde proliferatiecapaciteit van antistofvormende cellen. De laatstgenoemde meer specifiek gerichte immuunreactiviteit is tweeledig van aard. Voor antistofreacties tegen de meeste immunogenen zijn namelijk niet alleen haptenspecifieke B-cellen noodzakelijk maar ook dragerspecifieke T-cellen. Zo zijn er ook twee groepen genen te onderkennen die deze immuunreactiviteit bepalen. Op de eerste plaats zijn dat genen die de structuur van de variabele delen van immuunglobulinepolypeptideketens en van de antigeenbindingsplaatsen bepalen. Deze zijn nauw gekoppeld aan genen die de structuur van de constante gedeelten bepalen. Idiotypie en allootypie zijn respectievelijk de immunochemisch aantoonbare kenmerken van deze polymorfe genen. De individuele antigene specificiteit (I.A.S.) van paraproteïnen is in dit verband synoniem met de idiotypie van specifieke antistoffen. Op de tweede plaats worden vele antistofreacties bepaald door genen, die de specificiteit van de

T-cel receptoren bepalen. Deze zijn gekoppeld aan de genen van het histocompatibiliteitscomplex.

In *hoofdstuk III* werd een overzicht gegeven van wat in de literatuur over het familiair voorkomen van myelomatosis en paraproteïnemie bekend is.

Uit het voorgaande werd geconcludeerd dat een genetische predispositie voor myelomatosis enerzijds gezocht moest worden in de proliferatiecapaciteit van antistofvormende cellen. Dit zou tot uiting kunnen komen in de hoogte der immuunglobulinespiegels. Anderzijds zou een beperking van de verscheidenheid onder antistofvormende cellen al of niet van belang kunnen zijn. Teneinde een dergelijke predispositie voor myelomatosis op het spoor te komen werden eerste graads familieleden van patiënten met deze ziekte onderzocht wat betreft hun immuunglobulinespiegels, immuunglobuline-allotypen, bloedgroepen en leucocytenantigenen.

De patiënten met myelomatosis, die als propositi in dit familie-onderzoek fungeerden, werden in *Hoofdstuk IV* besproken. Om iets van de dynamiek van het pathologische proces weer te geven hebben wij gemeend naast een tabel met de gegevens van onze patiënten ook een beschrijving van hun ziektegeschiedenissen als bijlage aan deze dissertatie te moeten toevoegen.

In *hoofdstuk V* zijn de resultaten van het familie-onderzoek vermeld. Van 32 patiënten met myelomatosis werden 200 eerste graads familieleden en 23 echtgenoten(s) onderzocht. Wat de immuunglobulinespiegels betreft werd elke familie als één waarneming beschouwd. De gemiddelde waarden van de immuunglobulinespiegels per familie werden vergeleken met de gemiddelde waarden van de immuunglobulinespiegels van naar leeftijd en geslacht vergelijkbare groepen contrôlepersonen. Hierbij werd van de veronderstelling uitgegaan dat de waarnemingen bij de uit willekeurig gekozen personen samengestelde contrôlegroepen een acceptabele benadering vormden van die bij hypothetische contrôlefamilies. Terwijl de echtgenoten(s) als groep niet bleken te verschillen van hun contrôlepersonen werden bij de families daarentegen significant hogere gemiddelde waarden gevonden dan bij de groepen contrôlepersonen. De gemiddelde IgG-spiegels per familie waren bij ouders, broers-en-zusters en kinderen afzonderlijk eveneens statistisch significant verhoogd. Een dergelijke verhoging werd daarentegen voor IgM alleen bij kinderen en voor IgA

alleen bij ouders waargenomen. Het was niet mogelijk een uitspraak te doen over de vraag of er een verband zou kunnen bestaan tussen het paraproteïne van de propositus(a) en een verhoging bij familieleden van de immuunglobulinespiegels van dezelfde klasse zoals door Kalff (1969) bij de macroglobulinemie van Waldenström gevonden was. De frequentie waarmee paraproteïnemie bij familieleden en echtgenoten(s) bleek voor te komen was niet statistisch significant verschillend van die in de doorsnee bevolking. Echter, van de 3 familieleden met paraproteïnemie leed één, de zuster van proposita 12, aan myelomatosis. Vergeleken met de frequentie waarmee deze ziekte in de doorsnee Nederlandse bevolking voorkomt (2,8 op de 100.000) is de frequentie (0,005) van myelomatosis onder de eerste graads familieleden uit ons onderzoek statistisch significant ($p < 0,05$) verhoogd! Dit betekent dat het familiair voorkomen van myelomatosis niet alleen door het toeval wordt bepaald. In immunogenetisch opzicht werd onze groep patiënten gekenmerkt door de hoge frequentie waarmee het Rhesushaplotype cDE bij hen bleek voor te komen. Wat de immuunglobuline-allotypen en de leucocytenantigenen betreft werden geen duidelijke verschillen met de doorsnee Nederlandse bevolking waargenomen. Alleen HL-A5 kwam vaker voor.

In *hoofdstuk VI* zijn de voorlopige resultaten vermeld van een onderzoek naar individuele antigene kruisspecificiteit tussen paraproteïnen van personen uit een familie en tussen deze paraproteïnen en sera van andere familieleden. Dit onderzoek was gebaseerd op de veronderstelling dat, indien deze kruisreactiviteit gevonden werd, dit de hypothese zou steunen dat een predispositie voor myelomatosis zou kunnen bestaan uit een beperkte verscheidenheid onder de antigenbindingsplaatsen van immuunglobulinemoleculen. Een dergelijke kruisspecificiteit heeft Eichmann (1972) in konijnenfamilies kunnen aantonen, die ingeteeld waren op het vermogen, op immunisatie met streptokokkenvaccin met homogene antistoffen te reageren. Met de passieve hemagglutinatie-inhibitiemethode is tussen willekeurige paraproteïnen onderling en tussen deze en normale menselijke sera nooit individuele antigene kruisspecificiteit gevonden (Kunkel 1970). Met de genoemde hypothese als uitgangspunt werden twee families met de passieve hemagglutinatie-inhibitiemethode getest. Hierbij werd gebruik gemaakt van geïsoleerde paraproteïnen en daartegen in cavia's opgewekte en via immuunadsorptie monospecifiek ge-

maakte, anti-I.A.S.-antisera. In een familie (12) werden op deze wijze zwakke inhibities gevonden tussen paraproteïnen en tussen deze paraproteïnen en sera van andere familieleden. Dit maakt verder onderzoek met meer gevoelige technieken gewenst. Gezien de tegenstrijdige bevindingen wat betreft de structurele basis van idiotypie en individuele antigene specificiteit zal het noodzakelijk zijn dit onderzoek met een structuurchemische analyse van de variabele delen van de paraproteïnen uit deze twee families aan te vullen.

Geconcludeerd kan worden dat een genetische predispositie voor myelomatosis vermoedelijk verband houdt met een relatief grotere proliferatiecapaciteit van antistofvormende cellen. Dit gezien de gemiddeld hogere immuunglobulinespiegels die bij familieleden van patiënten met myelomatosis werden waargenomen. Deze waarneming stemt overeen met de resultaten uit het epidemiologische onderzoek van McPhedran (1972), die bij negers twee maal zo vaak myelomatosis vond dan bij blanken, terwijl negers tevens gemiddeld hogere immuunglobulinespiegels hebben (Buckley 1971). Welke rol de Rhesusfactor cE in de pathogenese van myelomatosis speelt blijft een open vraag. Tenslotte houdt een predispositie voor myelomatosis misschien ook verband met een verminderde diversiteit onder de antigeenbindingsplaatsen van immuunglobulinemoleculen. Om dit uit te maken zal verder onderzoek noodzakelijk zijn.

SUMMARY

The results of an investigation of the influence of genetic factors on the pathogenesis of myelomatosis are reported.

In the last ten years the knowledge of the lymphoid system has increased, offering the possibility of a new insight into the pathogenesis and appearance of plasmacellneoplasia. Therefore in *Chapter I* we have given a description of the histophysiology and regulation of the humoral immune response. Of this, myelomatosis and its prominent symptom paraproteinaemia are specific dysregulations. We have tried to reduce the development of paraproteinaemia to some underlying processes in order to be able to analyse the influence of genes on it. The tendency to monoclonality of any antibody reaction has been stressed in view of the maturation of the immune response (Siskind 1969). In other words every immune response, at least in relation to affinity, shifts between the heterogeneous and the monoclonal limit (Hermans 1971). This means that paraproteinaemia as such need not be a pathological phenomenon. In describing physiological factors which promote monoclonal antibody reactions special attention was paid to certain qualities of immunogenic substances. The pathological circumstances promoting monoclonal antibody reactions can be divided into those which cause excessive stimulation of the lymphoid system and those which are the result of congenital, acquired and transient immune deficiencies. Moreover, disorders of cellular immunity can also lead to paraproteinaemia.

Paraproteinaemia can be a manifestation of hyperplasia of certain colonies of plasmacells. In order to obtain a better understanding of myelomatosis we have tried to make a connection between the physiological and pathological factors mentioned and the general opinion on the development of neoplasia (Prehn 1971, Farber 1973). For a better insight into the human pathology of plasmacelltumors the general features of neoplasia have been considered. With respect to the difference between benign and malign neoplasia Sullivan and Salmon (1972) referring to previous studies by Laid (1965) showed that this difference is quantitative in nature. McIntire's (1969) experiments with germ-free and conventional BALB/c-mice showed that antigenic stimulation is a sine qua non for the development of

plasmacelltumors. This led us to the conclusion that these tumors have their prime origin in the secondary lymphoid organs. It follows that the preferential localisations of these tumors in the bone-marrow must not be seen as metastasis but as a result of bone-marrow being the natural destiny of many antibody forming cells.

Chapter II has been devoted to genetic aspects of the humoral immune response in general. Here a distinction was made between a general humoral immune responsiveness and a responsiveness which is specifically directed to certain antigens. The genetic influence on general humoral immune responsiveness appears from animal experiments (Biozzi 1971) to be related to the genetic influence on the proliferation capacity of antibody forming cells. This is reflected in the serum immunoglobulinlevels. For most specific humoral immune responses both hapten-specific B-cells and carrier-specific T-cells are needed. Therefore two different sets of genes may be expected to determine these responses. On the one hand there are genes which determine the variable part and the antigen binding site of the immunoglobulinpolypeptide chains. These genes are linked to genes for the constant part. Idiotype and allotype are the immunochemical demonstrable markers of these genes. The individual antigenic specificity (I.A.S.) of paraproteins is synonymous with idiotypy of specific antibodies. On the other hand there are genes which determine the specificity of T-cell receptors and are linked to the genes for the histocompatibilitycomplex.

Chapter III contains a survey of reports in the literature about the occurence in families of myelomatosis and paraproteinaemie.

From the foregoing we concluded that a genetic predisposition to myelomatosis had to be searched for in connection with the proliferation capacity of antibody forming cells. This could be reflected in the levels of the serumimmunoglobulins. Moreover, a genetic predisposition could be connected with the variety of antibodyforming cells. In order that such a predisposition might be discovered first degree relatives of myeloma patients were examined regarding their immunoglobulinlevels, immunoglobulin-allotypes, bloodgroups and leucocyte-antigens.

Chapter IV gives a description of the patients who are the positi for the family-investigations. We represented the data of our patients not only in tabular form but also added a description of the

case-histories to this dissertation, so as to render to some extent the dynamics of the pathologic process.

Chapter V gives the results of the family-investigation. Two hundred first degree relatives and 23 spouses of 32 myeloma patients were examined. With regard to the immunoglobulinlevels we considered each family as a separate observation. The mean values of the immunoglobulinlevels per family were compared to the mean values of groups, composed of control persons, matched as to age and sex. This, on the assumption that observations in groups, composed of persons chosen at random would form an acceptable approach to observations in hypothetical control families. It appeared that the spouses as a group were not different from their controls. The values of the mean immunoglobulin levels of the families were significantly higher statistically than those of control groups. Parents, siblings and children seperately also had significantly higher IgG-levels but such higher values were encountered for IgM only in children and for IgA only in parents. It was not possible to decide whether there might be some connection between the paraproteins of the propositi and higher values of the levels of the immunoglobulins of the same class in family members. This was found to be the case in macroglobulinaemia of Waldenström by Kalf (1969).

In our study paraproteinaemia did not occur more frequent statistically in family members than in the general population. However, of the 3 family members who had a paraprotein, one, the sister of proposita 12, also suffered from myelomatosis. Compared with the frequency of myelomatosis in the general population, this means, that among first degree relatives of myeloma patients, this disease is significantly ($p < 0,05$) more frequent than expected. The finding of a paraprotein in one of the 23 spouses did not yield a statistically higher percentage (4,1%) than was expected in the general population.

Immunogenetically our patients as a group were distinguished by their having the Rhesushaplotype cDE in higher frequency. As far as immunoglobulin-allotypes and leucocyte-antigens were concerned no marked differences from the average Dutch population were found. Only HL-A5 appeared more frequently in our patient group.

In *Chapter VI* experiments, not quite completed, concerning the

occurrence of individual antigenic cross-specificity between paraproteins of patients and paraproteins and serum of their family members are reported. This investigation was based on the results of experiments with rabbits by Eichmann (1971) and started from the assumption that if such cross-specificity were to be found, this would clearly support the hypothesis that a predisposition to myelomatosis might have some connection with a decreased variety of antibody forming cells as far as the antigen combining sites of the immunoglobulin molecules are concerned. Such cross-specificities have never been found with passive hemagglutination inhibition reactions between the I.A.S. of paraproteins chosen at random and normal human sera (Kunkel 1970). We isolated paraproteins and raised monospecific anti-I.A.S.-antisera in guinea pigs. The preliminary results of an investigation of two families are given. The weak inhibitions found between paraproteins of family 12 and between these and the sera of members of the same family deserves further studies with more sensitive techniques. In view of the many uncertainties concerning the structural basis of individual antigenic specificity and idiotypy, a biochemical study of the structure of the variable parts of the paraproteins is clearly indicated.

Finally it can be concluded that this investigation shows higher immunoglobulin levels in family members of myeloma patients. This can point to a genetic predisposition for this disease which presumably is related to the proliferation capacity of antibody forming cells. This is in accordance with epidemiologic studies which show that on the average negroes have higher immunoglobulin levels than caucasians (Buckley 1971) and also get twice as often myelomatosis as caucasians (McPhedran 1972). The role of the rhesus factor cE, found in high frequency in our myeloma patients, in the pathogenesis of myelomatosis remains an enigma. Finally a predisposition for myelomatosis might be related to a decreased diversity of antigen combining sites of immunoglobulin molecules.

BIJLAGE

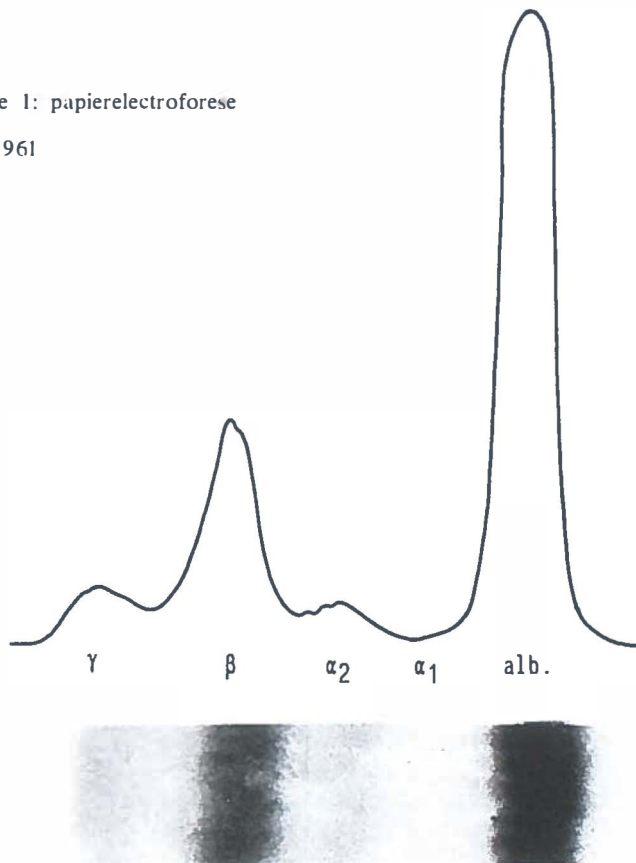
ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënte 1, IN 4477

Medio 1959 bezocht deze toen 48-jarige vrouw, voor het eerst de polikliniek reumatologie wegens reeds ongeveer 15 jaar bestaande klachten over pijnen in polsen, knieën en onder in de rug, zonder ochtendstijfheid of zwelling van de gewrichten. Tevens zou zij de laatste jaren vermagerd zijn terwijl de huisarts haar BSE in wisselende mate (± 40 mm) verhoogd had gevonden. Op 17-jarige leeftijd had zij een nierontsteking doorgemaakt. Bij lichamelijk onderzoek werden er, behoudens een „abnutzungsekzeem”, geen afwijkingen gevonden. Haar reumaserologie was negatief. Zij kreeg salicylamide voorgeschreven. Desondanks namen haar pijnklachten geleidelijk aan toe. Eind 1961 waren haar polsen beiderzijds wat verdikt en, evenals hand- en kniegewrichten, pijnlijk bij druk. Röntgenologisch waren er geen afwijkingen. BSE 60 mm, Hb 11,9 gr%, reumaserologie wederom

Patiënte 1: papierelectroforese

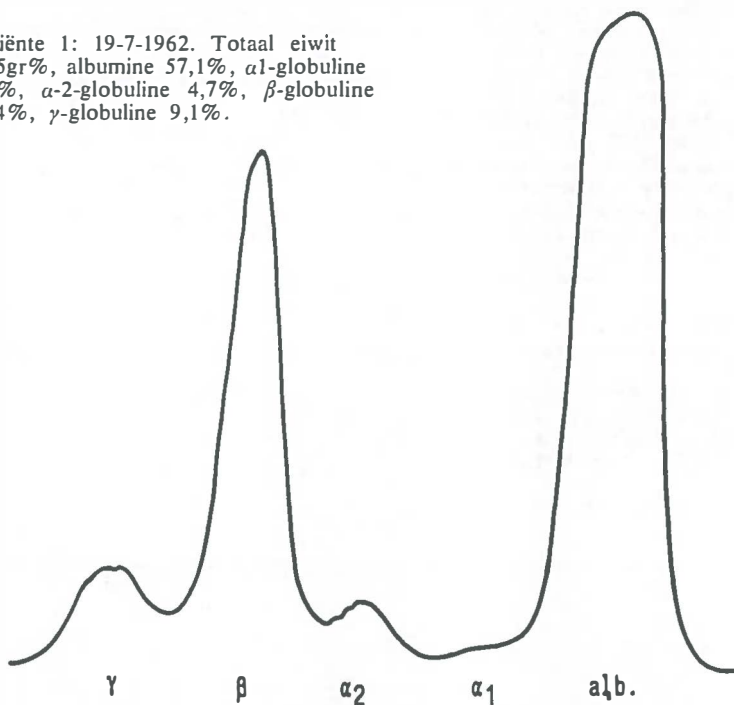
16-11-1961



negatief, L.E.-cellen negatief, tot. eiwit 7,42 gr%, albumine 62,9%, α_1 -globuline 1,9%, α_2 -globuline 4,8%, β -globuline 20,9% en γ -globuline 9,5%. In het ster-

numpunctaat werden veel lymfoïde cellen aangetroffen, ook in groepjes. De diagnose macroglobulinemie van Waldenström werd overwogen. In februari 1962 werd zij ter evaluatie opgenomen in de interne kliniek. Serologisch onderzoek (Dr. F. Westendorp Boerma) bracht aan het licht dat het hier niet een verhoging van het beta₂M maar van het beta₂A-globuline betrof. Naast een relatieve lym-

Patiënte 1: 19-7-1962. Totaal eiwit 7,35gr%, albumine 57,1%, α 1-globuline 2,7%, α 2-globuline 4,7%, β -globuline 26,4%, γ -globuline 9,1%.



focytose, dubbelzijdige perceptie doofheid, vetintolerantie, fluor albus en geringe linksdecompensatie konden geen nieuwe afwijkingen bij haar worden vastgesteld. De eindconclusie luidde beta₂A-hypergammaglobulinemie e.c.i. De therapie met salicylaten werd voortgezet, in combinatie met een zoutarm dieet. In november 1963 volgde heropneming. Haar klachten waren onveranderd doch aan haar gewrichten konden wederom geen duidelijke afwijkingen worden vastgesteld. Haar anemie die op een aanmaakstoornis leek te berusten was toegenomen (Hb 10,4 gr%).

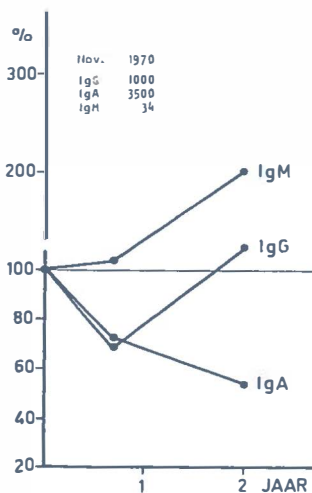
Er bestond nog steeds een relatieve lymfocytose. Agarelectroforese (Dr. F. Westendorp Boerma) liet een duidelijke paraproteïneband in het beta-gebied zien. In een celarm sternumpunctaat werd een toename van het aantal plasmacellen waargenomen. Alhoewel skeletlaesies en Bence Jones-proteïnurie ontbraken werd de

diagnose ziekte van Kahler gesteld, met tevens arthrosis deformans. Zij kreeg paraffinebaden voorgeschreven; van cytostatische therapie werd vooralsnog afgezien. In maart 1964 werd eenmaal een Rose-test van 1:256 waargenomen. Haar toestand ging geleidelijk achteruit, skeletfoto's lieten osteoporose zien, intercurrent traden urineweginfecties en paronychia op, en toen het totaal eiwit april 1965 gestegen was tot 8.3 gr%, werd besloten haar met urethaan te gaan behandelen. Deze cytostatische therapie alsook die met melfalan, van november 1965 af, moest telkens gestaakt worden wegens optredende leucopenie en thrombopenie. Van december 1965 af moest zij ongeveer elk half jaar opgenomen worden voor bloedtransfusies. In september 1966 onderging zij een appendectomie à chaud (P.A. diagnose: appendicitis acuta perforata). Toen zij maart 1968 over dode vingers klaagde werden cryoglobulinen in haar serum vastgesteld, een bevinding die in augustus 1969 niet kon worden bevestigd. Wegens progressieve vermagering werd zij in juni 1970 weer eens opgenomen. Haar voeding bleek onvoldoende, er bestond een „sliding” hernia diafragmatica en zij had een Ascarisinfestatie. Plasma-volume met Evans blue 2.5—2.7 liter, serumviscositeit 1,8. In het proximale gedeelte van linker tibia werden röntgenologisch enkele kleine ophelderingen gezien.

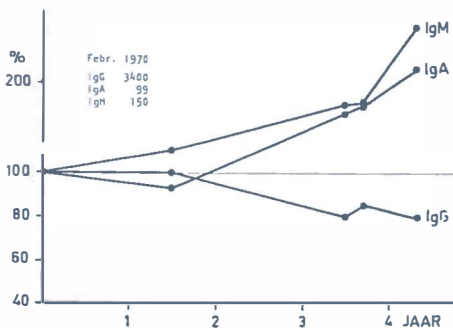
Sedert maart 1971 kreeg zij in toenemende mate botpijnen. Haar totaal eiwit steeg van 7,8 naar 9,1 gr%. Röntgenologisch had zij multiple myelomen in schedel, bekken en lange pijpbeenderen. Op enkele haarden waarvan zij veel pijn had werd zij palliatief bestraald. Bestraling van een mandibulahaard werd gevolgd door een ernstige stomatitis. Het toenemend aantal bothaarden, gepaard gaande met veel pijn, leidde met spontaanfracturen en linkszijdige exophthalmus, tot volstrekte invaliditeit. Pas in april 1973 overleed zij cachectisch in een verpleegtehuis. Obductie werd niet verricht.

Familie: zuster (1112): chronisch hoesten; broer (1113): reumatoïde arthritis, hartinfarct.

Immuunglobulinespiegels



Patiënte 1



Patiënte 2

Histologisch onderzoek van biopsieën en de obducties werden verricht door het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium (Hoogleraar-directeur Prof. Dr. Ph. J. Hoedemaeker) van de R.U. Groningen.

Een in 1922 geboren papiermaker, die medio januari 1964 van de afdeling chirurgie doorverwezen werd naar de interne polikliniek. Op 10 december daaraan voorafgaande voelde hij tijdens een stoeipartij in zijn nek iets kraken en had ter plaatse pijn gehouden. Op de polikliniek chirurgie constateerde men ophelderingen in de linker helft van de 7e cervicale wervel. In 1961 en 1963 had deze man de interne kliniek bezocht met maagbezwaren en klachten van asthmatische bronchitis. Röntgenologisch waren aan maag, duodenum en galblaas toch geen afwijkingen vastgesteld kunnen worden en de maaglasten waren op een dieet verbeterd. Vroeger had patiënt longontsteking doorgemaakt. Bij onderzoek gaf hij drukpijn op C7 aan en asdrukpijn van cervicale wervelkolom. Zijn BSE, die voorheen 7 mm was, bedroeg 20 mm, alk.fosf. 4,9 E Bessey, totaal eiwit 8,19 gr% met in de elektroforese een paraproteïneband, welke immunochemisch als IgG λ getypeerd werd. Met de Ouchterlonytechniek bleek IgA verlaagd en IgM verhoogd. (Dr. F. Westendorp Boerma). Bence Jones-proef negatief en in het beenmergpunctaat enige toename maar geen duidelijke pathologie van plasmacellen. Aanvullend gemaakte skeletfoto's toonden geen andere afwijkingen. Daarnaast werd overgevoeligheid voor huisstof en schimmels vastgesteld. Zijn nekkklachten verbeterden op lokale röntgenbestraling met 3500 rad. Na verloop van tijd trad röntgenologisch verkalking op in de pathologisch veranderde 7e cervicale wervel. De paraproteïneband verdween niet uit het eiwitspectrum. Patiënt hervatte zijn werk. Van begin 1966 af klaagde hij wisselend over moeheid en pijn hoog in de rug en nek. Behoudens osteoporose, discopathie en arthrosis van 6e en 7e cervicale wervel was progressie van de myelomatosis niet met zekerheid vast te stellen. Indometacine-capsules brachten verbetering. In december 1969 bleek zijn BSE geleidelijk opgelopen te zijn tot 80 mm. Er was drukpijn hoog thoracaal op de wervelkolom en röntgenfoto's toonden opvallende osteoporose en multipele ophelderingen.

Het beenmergpunctaat toonde teveel plasmacellen, vaak met cytoplasmatische vacuolisatie. Begonnen werd met continue cyrostatische therapie met melfalan. In het verloop van 1971 traden klachten van asthmatische bronchitis meer op de voorgrond en bleek zijn sputum vaak geïnfecteerd met *Haemophilus influenzae*. Daarnaast psychosociale problematiek samenhangend met zijn arbeidsongeschiktheid. Wegens rug- en later bijkomende bronchitisklachten had hij zijn werk al sedert 1967 niet meer kunnen doen. In het najaar van 1973 trad een periode met verspringend, pijnlijk gezwollen gewrichten op. Nu zowel als in het verleden werd geen positieve reumaserologie gevonden. In februari 1974 ging patiënt klagen over pijn in de onderbuik, nachtzweeten, slapeloosheid en vermagering. Daarbij werd een stijging van de alkalische fosfatase geconstateerd. Het Hb-gehalte daalde en er ontstond hardnekkig hik en obstipatie. Bij opname, begin mei, bleek hij ondanks breedspectrumantibiotica steeds hoge koorts te houden. Hij werd toenemend icterisch met stollingsstoornissen en hypalbuminemie. Er ontstond ascites. Patiënt raakte tenslotte in shock, waarbij hij melaena produceerde, en overleed. Bij obductie werden retroperitoneaal en mediastinaal uitgebreide lymfeklierpakketten gevonden. Het microscopische beeld paste bij een reticulosarcoom. In de vergrote lever was uitgebreide stapeling van galpigment zonder galstuwung. De longen toonden enig emfyseem en fibrose.

Familie: vader (211): chronische bronchitis, meerdere malen longontsteking; broer (2112): psoriasis; broer (2114): chronische bronchitis; dochter (21112): acuut reuma doorgemaakt; dochter (31113): hartgeruis.

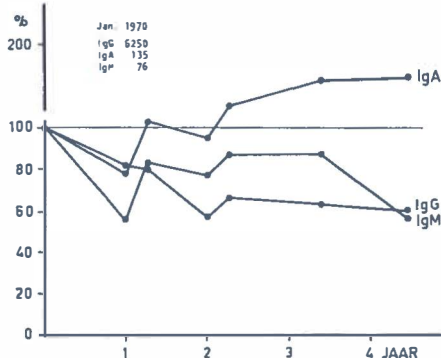
Patiënte 3, IN 56666

In maart 1965 verwees de huisarts deze, in 1905 geboren vrouw, naar de reumatoloog wegens pijn in de rechter schouder, die zij 3 maanden tevoren bij een

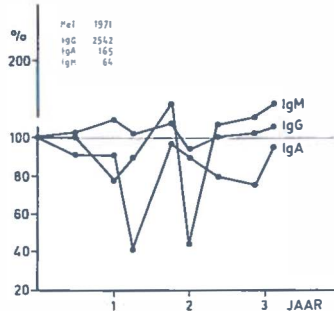
val met haar fiets had gekneusd. Eigenlijk was deze schouder al één jaar, vooral bij beweging, pijnlijk. Vroeger had zij veel „reumatiek” in handen en ellebogen gehad, in 1958 vooral ook in de nek.

De schouderlasten werden aanvankelijk aan reumatoïde arthritis toegeschreven maar toen röntgenologisch in het rechter schouderblad grote cysteuze ophelderingen bleken te zitten werd een chirurgische proefexcisie genomen waaruit bleek dat het hier een plasmocytom betrof. Een aanvullend beenmergpunctaat en serum-eiwitspectrum, dat een paraproteïne toonde, waren in overeenstemming met de diagnose myelomatosis. Haar toestand werd hopeloos geacht en op aanraden van een dorpsgeenoot reisde zij naar Vlaardingen om een arts te bezoeken, die gespecialiseerd was in de behandeling van kankerpatiënten. Zij kreeg medicijnen waardoor de steeds toenemende zwelling en pijn wat verminderde. Af en toe gebruikte zij Chefarine 4 (1'). In mei 1966 werd zij, op aandringen van haar echtgenoot, in de interne kliniek opgenomen met ernstige hematemesis en melaena. Haar rechter schouder was verdikt, met versterkte venentekening, drukpijnlijk, fluctuerend en warm. Zij was hardhorend. Gewicht 61,4 kg, mH 15 %, reticulocyten 42 %, ureum 59 mg%, creatinine 0,9 mg%, leverfuncties normaal, prothrombinetijd licht verlengd, totaal eiwit 12,2 gr%, immuno-electroforese IgG γ -paraproteïne, Bence Jones-proef negatief, ECG: linksbelasting. Toen in 1973 echter, i.v.m. zuurbranden, het maagonderzoek werd herhaald bleek zij een „sliding” hernia diafragmatica te hebben. Behoudens enkele dubieuze afwijkingen in de ribben en het plasmocytom in het rechter schouderblad, toonde het skelet geen afwijkingen. Zij kreeg bloedtransfusies en werd op het rechter schouderblad bestraald met een berekende haarddosis van 3000 rad. Door een intercurrente bloedneus kwam chronische sinusitis aan het licht. In juni 1966 werd met continue cytostatische therapie begonnen (melfalan) waarbij de dosering soms moest worden aangepast in verband met dalend leucocyten- en thrombocytengetal. Haar schouderklachten verminderden en haar gewicht nam geleidelijk toe. In oktober 1966 was nog één maal bloedtransfusie noodzakelijk maar daarna bleef het hemoglobinegehalte redelijk op peil. Ook had zij dat jaar verschillende malen sputuminfecties en kreeg acute laryngitis met glottisoedeem en aansluitend een furunkel in het rechter neusgat. Zij bleef in wisselende mate klagen over pijnlijke handen, knieën en benen. Deels berustte dit mogelijk op reumatoïde arthritis (gezien bandvormige atrofie en cystes op handfoto), deels op gonarthrosis en ernstige cervicale spondylarthrosis, maar ook op het geleidelijk optreden van multipale myelomen in rechter humerus, bekken, femora, tibiae en fibulae, als ook in de wervelkolom. Dit ondanks een geleidelijk dalend totaal eiwitgehalte en paraproteïnespiegel. In februari 1972 trad

Immuoglobulinespiegels



Patiënte 3



Patiënt 3116

een pathologisch fractuur van de ramus superior van het rechter ossis pubis op. Haar bloedingsneiging (ecchymosen) bleek te berusten op een plaatjesfunctiestoornis met verlengde bloedings tijd en positieve proef van Rumpel Leede. Angiostereometrie 10 mmHg. Het aantal plaatjes was normaal. Toen zij in mei 1973 over kortadcmigheid en enkeloedeem klaagde, bleek zij hypertensie te hebben. Ureum 32 mg%, creatinine 0,9 %, urine geen afwijkingen. Zij reageerde goed op zoutarm dieet en reserpine; haar algemene toestand is nog steeds bevredigend te noemen.

Familie: zuster (3II3): pernicioze anemie. (IN 3941, A.Z.G.).

Patiënt 3II6, broer van patiënte 3, IN 91446

Bij dit familie-onderzoek bleek deze, in 1908 geboren landarbeider, een IgG γ -paraproteïne in het serum te hebben. Wegens varices en recidiverende thrombose (1965, 1968, 1971) werd deze hardhorende man door een internist elders reeds behandeld met acenocoumarine. In 1956 onderging hij appendectomie (A.Z.G.). Bij onderzoek klaagde hij over pijn en kraken in de nek en duizeligheid. De man was 20 kg te zwaar. Hij had onderhuidse knobbels op armen en benen en een verrucose heman-gioom op linker scheen. Aan de rechterhand had hij een contractuur van Dupuy-tren. RR 170/100 mmH γ ; BSE 8 mm, ECG: oud onderwand infarct, IgA 150 mg%, IgM 66 mg%. Skeletfoto's: arthrotische veranderingen aan wervelkolom en grote gewrichten. In het beenmergpunctaat toename van grote, atypische, soms in groepjes liggende, bleek-blauwe plasmacellen die bij immunofluorescentie-onderzoek IgG γ produceerden. In geconcentreerde urine werden immunochemisch lambda ketens aangetoond. Nadat hij op dieet flink vermagerd was voelde hij zich aanmerkelijk fitter. Daar zijn bloeddruk verhoogd bleef werd een IVP gemaakt waarop links een subpelvine stenose werd gevonden. Op het renogram (131 I hip-puran) was links de afvloedfase gestoord. Dit had vooraansnog geen therapeutische consequenties en voor zijn hypertensie werd een medicamenteuze behandeling in-gesteld.

N.B. Bij chromosomenonderzoek (W.L. Gouw, Anthropogenetisch Instituut R.U. Groningen) werden geen afwijkende karyotypen aangetroffen, onder de in kweek gebrachte lymfocyten uit het perifere bloed van patiënte 3 en haar broer 3II6.

Patiënte 4, IN 49632

Mei 1965 bezocht deze, in 1908 geboren, vrouw haar tandarts met een zwelling aan haar bovenkaak, waardoor haar gebitsprothese niet meer paste. Een kaakcyste leek waarschijnlijk. Op de afdeling mondheelkunde werd het gebied geëxploreerd en een biopsie genomen, waarvan de uitslag luidde: plasmocytoma (T 213, 284). In juni d.a.v. werd zij naar de interne polikliniek verwezen voor verdere evaluatie. Andere klachten dan die van haar kaak had zij niet. BSE 16 mm. Normaal celrijk beenmerg. Zowel in de papier- als agarelectroforese werd een paraproteïneband waargenomen. De, op eerder gemaakte röntgenfoto's van het skelet suspect geachte afwijkingen in schedeldak en halswervelkolom, werden bij herhaling van dit onderzoek niet meer als zodanig geïnterpreteerd. De Bence Jones-proef was negatief. Besloten werd tot locale bestraling (berekende haardosis 3600 rad) op haar linker os maxillare. Januari 1966 bleek er reeds een duidelijke regressie van de tumor te zijn opgetreden. Nadien bleef zij onder controle van de polikliniek hematologie. Aanwijzing voor diffuse myelomatosis werd tot dan toe niet ge-vonden. In april 1969 kreeg zij een hydrops van haar rechter knie, berustend op gonarthrose, die verbeterde na punctie en hydrocortison intra-articulair. Reu-maserologie negatief.

Augustus 1970 werd, IgG-paraproteïnemie bij haar vastgesteld, terwijl in het beenmergpunctaat pathologische plasmacellen zaten. BSE 25 mm. Van oktober 1970 tot mei 1972 gebruikte zij daarop continu melfalan in een wisselende dosering, afhankelijk van haar bloedbeeld. Het werd gestaakt toen de eerder gedane, een-

malige bevinding in de immuno-electroforese, mogelijk op verwisseling van serum-monsters berustend, niet kon worden gereproduceerd. Patiënte maakt het nog steeds goed.

Patiënt 5, IN 63420

Toen deze, in 1917 geboren fabrieksarbeider, juli 1966 een reumatoloog bezocht, had hij sedert een jaar gewrichtspijnen, die waren begonnen in de voeten. Bij dit bezoek had hij pijnlijk gezwollen vingers, voeten en pijn in de linker heup, waaraan bij onderzoek geen afwijkingen waren te vinden. BSE 38 mm, Rose-test 1:128 en latex fixatie-proef 1:2560. Toen intra-articulaire hydrocortisoninjecties, chloroquine en acetosalicyl naar behoefte, onvoldoende effect sorteerden, werd patiënt in het streekziekenhuis opgenomen voor een goudkuur. De gewrichtsklachten verbeterden wat maar de pijn in de linker heup nam geleidelijk aan toe en ging gepaard met een doof-pijnlijk gevoel aan de laterale zijde van het linker onderbeen. Bij neurologisch onderzoek in januari 1967 werden radiculare prikkelingsverschijnselen links gevonden met locale drukpijn tussen spina iliaca posterior en os ischii links. De bekkenfoto toonde een groot botdefect in de linker sacrumvleugel. Na voorbestraling werd hieruit in de chirurgische kliniek een proefbiopsie genomen. Bij microscopisch onderzoek bleek het een plasmocytoom te zijn. In april 1967 werd patiënt voor verder onderzoek in de interne kliniek opgenomen. Zijn klachten waren verbeterd, alleen bij hoesten had hij nog pijn onder de linker bil en zijn voet voelde doof aan. Voor 1966 was hij nooit ernstig ziek geweest. Hij verkeerde in goede voedingstoestand. In de hals en axillair werden kleine vast-elastische lymfoompjes gevoeld. Behoudens gering krachtverlies van het linker been waren er geen afwijkingen. Gewicht 74,6 kg. Er was geen proteïnurie. Het beenmerg punctaat liet slechts een geringe toename van het aantal plasmacellen zien. Totaal eiwit 9,8 gr %, albumine 42,4 %, α_1 -globuline 3,5 %, α_2 -globuline 6,7 %, β -globuline 7,2 % en γ -globuline 40,2 %. Rose-test 1:512, latex fixatie-proef 1:5120, ANF negatief, PNF positief, immuno-electroforese IgG γ -paraproteïne. Met de Ouchterlony-techniek leek het IgM-gehalte licht verhoogd, het IgA-gehalte verlaagd. Skeletfoto's toonden behoudens het sacrumdefect enkele dubieuze ophelderingen in de schedel.

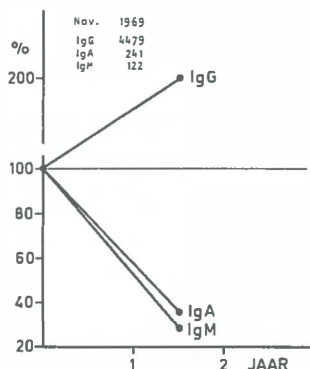
Besloten werd het ogenschijnlijk solitaire plasmocytoom een röntgenbestraling te geven met een berekende haarddosis van 3500 rad waardoor een lokaal recidief onwaarschijnlijk zou worden. Zijn pijnklachten verminderden in elk geval en zijn BSE daalde tot 44 mm.

In juli 1967 waren zijn linker pols en rechter enkel weer pijnlijk geworden en werd hem, naast indometacine, weer chloroquine voorgeschreven. Pas na een jaar, waarin hij ook weer gewerkt had, werd patiënt opnieuw ingestuurd met het vermoeden dat een lokaal recidief was opgetreden. Sedert 2 maanden had hij namelijk, naast verergering van zijn gewrichtsklachten, weer pijn in de linker heup en parestesieën in de onderbenen. Daarbij was hij moe en had weinig eetlust. Naast gewrichtszwellingen aan linker pols, rechter hand en rechter enkel was er bewegingsbeperking in de lendenen en bestond er atrofie van de linker kuit. De kniepeesreflex was links verlaagd en de achillespeesreflexen beiderzijds afwezig. Gewicht 72 kg. Skeletfoto's toonden uitbreiding van het oorspronkelijke proces naar caudaal en naar de 5e lumbale wervel. Tevens waren er osteolytische haarden in de schedel en rechter humerus. Na overleg met de neurochirurg werd besloten tot megavoltbestraling op het sacrum. Hierop verdween de pijn in de linker heup, hij hield echter het dove gevoel in de voeten. Nu het duidelijk was geworden dat het hier niet een solitair maar multipole myelomen betrof werd patiënt in september 1968 ingesteld op continue cytostatische therapie met melfalan. Wat zijn gewrichten betreft was toen de toestand redelijk te noemen. In december 1968 had hij weer een opflukking van zijn reumatoïde artritis, waarvoor de reumatoloog een prednisolonester intra-articulair spoot, hetgeen zijn klachten aanvankelijk verlichtte. Toen de reumatische klachten in maart 1969 opnieuw verhevigden werd

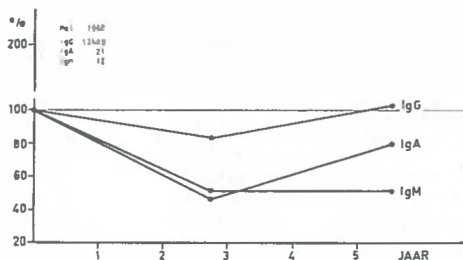
patiënt ingesteld op alternerende prednisontherapie terwijl de chloroquine werd gestaakt. De gewrichtsklachten verminderden doch bleven in wisselende mate aanwezig en het was niet altijd met zekerheid uit te maken of deze klachten louter aan de reumatoïde arthritis dan wel aan nieuwe bothaarden te wijten waren. In december 1969 kreeg hij rechts op de borst pijn en toonden ribfoto's defecten van 7e, 8e en 10e rib ter plaatse terwijl ook de schedelfoto een duidelijke toename van myelomen liet zien.

Een pijnlijke haard links aan de slaap leidde in enkele weken tot protrusio bulbi met dubbel zien, papiloedeem en ptosis van het ooglid aan die zijde. Locale bestraling was noodzakelijk. Ondanks voorzichtige ophoging van de cytostatische therapie trad er versnelde progressie op van de skeletafwijkingen gepaard gaande met moeheid, slechte eetlust en vermagering. Destructie van de 5e cervicale wervel noopte in april tot locale bestraling en het dragen van een kraag ter voorkoming van dwarslaesie. In overleg met de reumatoloog werd prednison gestaakt, zonder dat een opflikking van zijn reumatoïde arthritis volgde. In november 1970 was de Rose-test negatief en de latex fixatie-proef 1:80, welke laatste na voorbehandeling met 2-mercapto-ethanol negatief werd. Geleidelijk aan verslechterde zijn toestand, het totaal eiwit steeg, het hemoglobinegehalte daalde, terwijl de nierfunctie niet veranderde. Proteïnurie van betekenis was er niet. Ernstige pijnklachten vooral van de ribben verminderde pas de laatste 3 maanden voor zijn dood, op oudejaarsdag 1970, waarschijnlijk doordat reeds een enorme destructie van zijn skelet was opgetreden. Obductie werd niet verricht.

Immuunglobulinespiegels



Patiënt 5



Patiënt 7

Patiënt 6, IN 67193

Op 7-10-1967 werd deze toen 65-jarige man in de neurologische kliniek opgenomen omdat hij plotseling was gaan dubbelzien. Sedert ongeveer drie maanden was hij toenemend moe, 6 kg vermagerd en had vage rugpijn, vooral rond rechter schouderblad, hetgeen verergerde bij hoesten. Dit hoesten deed hij al jaren met opgeven van sputum. Bij inspanning werd hij snel kortademig. Een maand tevoren had hij longontsteking doorgemaakt. In 1966 onderging hij cholecystectomie. Vroeger had hij meerdere malen gekuurd in verband met maagklachten. Bij neurologisch onderzoek bleek hij rechtszijdig een oculomotoriusparese te hebben, geringe hyperreflexie en een VZR volgens Babinski. In de liquor was het eiwitgehalte licht verhoogd. EEG en Echo geen afwijkingen. Omdat de bijkomende klachten van patiënt en zijn hoge BSE een onderliggend maligne proces deed vermoeden

werd de interne consulent geraadpleegd, die bij onderzoek, over de longen, brommende en piepende ronchi hoorde als wel crepiteren links achter.

In het serum bleek een paraproteïne aanwezig. Het beenmergpunctaat toonde toename van morfologisch normale plasmacellen. Het hele skelet bleek röntgenologisch doorzaaid met multiële myelomen. Er was proteïnurie, echter de Bence Jones-proef was negatief. Rose-proef 1:128, latex fixatie-proef 1:640. Normale nierfunctie, geen hypercalciëmie. ECG: links belasting. Op 15-11-1967 werd hij overgeplaatst naar de interne kliniek. Zijn medicatie bestond uit opiaten, indometacine en een laxans. Aan de bij herhaling vastgestelde hypertensie werden vooralsnog geen consequenties verbonden. Het paraproteïne was van de IgA klasse en type lambda. Patiënt werd ingesteld op continue cytostatische therapie met melfalan en ontslagen. Bij controle op de polikliniek hematologie bleek hij steeds terugkerend sputuminfecties door te maken, enkele malen gepaard gaande met flinke hemoptoë, waarbij ampicilline of tetracycline steeds snel verbetering bracht. In maart 1968 ontstonden er fracturen van de 5e en 7e rib links. De cytostatische therapie moest vanwege thrombopenie en leucopenie herhaalde malen onderbroken worden en de dosering aangepast; van november 1968 af gebruikte hij om de dag 2,5 mg melfalan en van juli 1969 af 2 maal per week 2 mg. Er trad regressie op van enkele grote myeloomhaarden in ribben! April 1968 werd nog eens de aandacht gevestigd op zijn hypertensie (RR 190/110 mmHg). In fundo retinopathia hypertonica gr.II. Van intraveneuze pyelografie werd afgezien. Ook zijn GTT was gestoord. Hij kreeg een zoutarm suikervrij dieet voorgeschreven met hydrochlorothiazide en alpha-methyldopa. Het reguleren van zijn hypertensie bleef onbevredigend, mede door veronachtzaming van dieetadviezen; de dosering van antihypertensiva moest herhaalde malen worden verhoogd. In het najaar van 1968 klaagde patiënt over een toenemend dikker wordende buik. Ook kortdurende hospitalisatie in maart 1969 bracht geen bevredigende verklaring voor deze vage klacht. Er bestond geen ascitis. Heel geleidelijk, van september 1969 af, ging lopen moeilijker. Daarbij was hij af en toe duizelig. In juli 1970 werd hij ter uitsluiting van een dwarslaesie opgenomen na een periode van incontinentie voor faeces en urine bij diarree (vermoedelijk van infectieuze oorsprong).

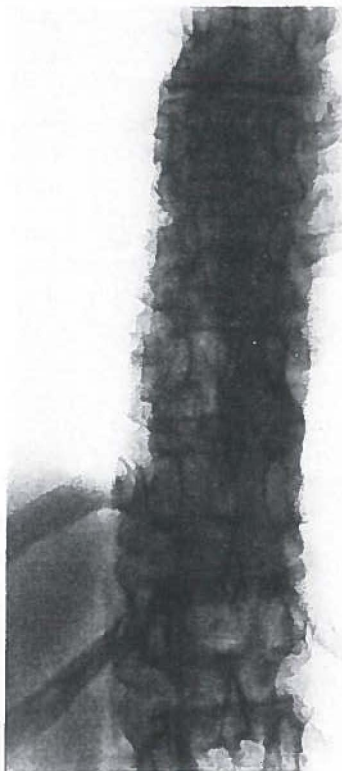
Het neurologisch beeld was onveranderd. Patiënt werd in het najaar van 1970 toenemend suf, ongeïnteresseerd, verward, kinderlijk en euphoor. Hij was soms incontinent, sprak met een dubbele tong en had soms tijdelijk een scheve mond. De neuroloog vermoedde „transient ischaemic attacks” en toenemende dementia arteriosclerotica. In oktober 1970 werd hij gedigitaliseerd na een astma cardiale aanval. Deze aanvallen van links decompensatie herhaalden zich begin 1971 meerdere malen. Hij overleed in maart d.a.v. thuis na een periode met kort opeenvolgende „hartaanvallen”. Obductie werd niet verricht.

Familie: zoon (6III3): als kind recidiverende bronchitis; dochter (6III4): chronische asthmatische bronchitis.

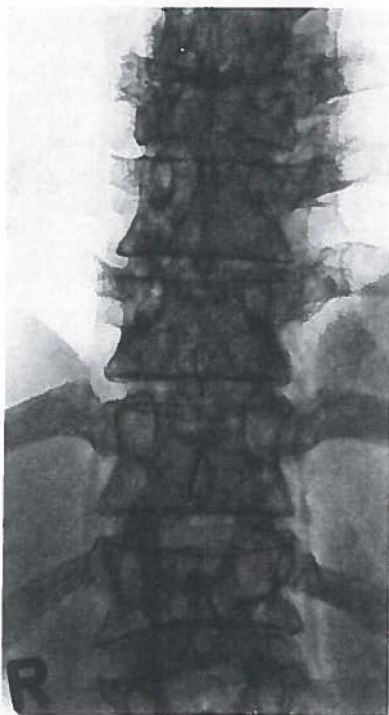
Patiënt 7, IN 72906

Op 3 mei 1968 kreeg deze, in 1937 geboren chauffeur, bij het tillen van zware balen kunstmest, plotseling dusdanige heftige pijn in de rug dat hij in elkaar zakte. Alle bewegingen als hoesten en niezen veroorzaakten veel pijn, die uitstraalde links en rechts in de zijde. Na enkele dagen bedrust kon hij met steun weer wat lopen en verwees zijn huisarts hem naar de polikliniek orthopedie. Bij onderzoek gaf patiënt klop-, druk- en asdrukpijn aan ter hoogte van de 12e thoracale wervel. Patiënt kon niet bukken en zijwaarts buigen alsook strekken van de rug was zeer pijnlijk. Proeven van Kemp en Lasegue waren negatief. Röntgenopnamen van de lumbosacrale wervelkolom en bekken leverden geen afwijkingen op! De gedachten gingen uit naar een acuut opgetreden hernia pulposi of distorsie van dorsale bandenapparatuur. Patiënt onttrok zich aan de geadviseerde massagekuur omdat hem dat te pijnlijk was. Bij controle bezoeken aan de

polikliniek orthopedie bleken de klachten van patiënt te verergeren en vertoonde hij hysterievormige reacties, reden genoeg om hem in augustus van dat jaar naar de polikliniek neurologie te verwijzen. De neuroloog noteerde dat patiënt met zijn handen op zijn knieën de spreekkamer binnenkwam en dat elke beweging van de wervelkolom veel pijn veroorzaakte. Er was extreme kloppijn op thoracale wervels, ribben en het sternum. Recht staan kon hij niet. Neurologisch waren er geen afwijkingen, wel had patiënt proteïnurie en een BSE van 141 mm. Ook de neuroloog leek het gedrag van patiënt wel wat overdreven maar, de ziekte van



16-5-1968



14-8-1968

Patiënt 7: Voor-achterwaartse röntgenopnamen van de thoracale wervelkolom (Radiologisch Instituut, hoogleraar-directeur Prof. Dr. J. R. Blickman, van het Academisch Ziekenhuis Groningen).

Kahler vermoedend, verwees hij hem naar de interne polikliniek. Diezelfde dag nog werd patiënt in de interne kliniek opgenomen. Bij navragen klaagde hij nog over dorst en haaruitval. Hij zei niet vermagerd te zijn en vroeger alleen de bof te hebben gehad. Hb 10,1 gr%, mH 20%, Bence Jones-proef positief, urinesediment: hyaliene- en korrelcilinders, ureum 47 mg%, creatinine 1,6 mg%, calcium 12,4 mg%, fosfor 3,8%. Totaal eiwit 12,7 gr%, albumine 30,2 %, α_1 -globuline 3,4 %, α_2 -globuline 6,5 %, β -globuline 9,7 % en γ -globuline 50 %. Immuno-electroforese: IgG κ -paraproteïne, IgA en IgM verlaagd. Beenmergpunctaat vol

goed gedifferentieerde plasmacellen, meerkernigen en sommige met vacuolisatie. Röntgenologisch bleek het hele axiale skelet, ribben, femora en humeri vol kleine ophelderingen te zitten. De 8e thoracale wervel was ingezakt en de 12e thoracale en 1e lumbale wervel waren versmald. Patiënt werd behandeld met ruime vochttoediening, melfalan, fosfaatpoeders en natriumfluoride. Onder deze therapie nam zijn anemie toe, zodat transfusie noodzakelijk was en noopte leuco- en thrombopenie tot staken van de cytostatica. Het bloedcalciumgehalte normaliseerde geleidelijk en zijn klaring nam toe van 40 naar 80 ml/min. Begin september had hij weinig pijn meer en kon hij worden gemobiliseerd. Alhoewel de skeletafwijkingen geleidelijk toenamen en zijn totaal eiwit steeg had patiënt in het verloop van 1969 weinig klachten en maakte hij een opgewekte indruk. In juni 1970 kreeg hij vrij plotseling weer pijn laag in de rug en kon hij zijn sokken niet meer aantrekken. Neurologisch waren er geen afwijkingen. Patiënt werd opgenomen omdat ook zijn nierfunctie verslechterd bleek. Hb 7,5 gr%, totaal eiwit 14,0 gr%, calcium 11,3 mg%, ureum 90 mg%, creatinine 1,8 mg% creatinineklaring 40 ml/min, serumviscositeit 4,9, plasmavolume 4,8—5,0 liter (Evans blue). Antelithesis van L_5 . Tijdens opname kreeg patiënt nog een fractuur van C_5 , waarop hij werd bestraald en ter fixatie tijdelijk een Strijkerkraag kreeg. Ondanks dat het bloedcalciumgehalte normaliseerde nam de nierinsufficiëntie toe. Ureum 192 mg%, creatinine 4,0 mg%, natrium 126 meq/l, kalium 3,9 meq/l, pH 7,39, B.E. + 4 meq/l, pH urine 5,1, cortisol nuchter 11 μ gr%. Rectumbiopsie: geen amyloid. Eiwuitscheiding 3 gr/24 uur. Ruime vochttoediening met 10 gram zout extra per dag deed het ureum dalen tot 91 mg% en het creatinine tot 2,5 mg%. De cytostatische therapie met melfalan werd weer opgevat, waarbij rekening houdend met het leucocyten- en thrombocytengetal, gestreefd werd naar een onderhoudsdosering van 2 mg per dag. De zoutpoeders raakten in het vergeetboek. Zonder dat transfusies noodzakelijk bleken steeg het Hb geleidelijk. 1971 bracht weinig moeilijkheden. In april 1972 ontstond er een vaste duivenei-grote zwelling van het linker sternocleidoclaviculaire gewricht wat gedestruëerd bleek te zijn. In augustus 1972 werd hij opgenomen met plotseling ontstane rugpijn, die uitstraalde beiderzijds in de bilstreek. Er waren aanwijzingen voor radiculare prikkeling. Zijn echtgenote verwachtte hun derde kind. Natrium 131 meq/l, kalium 4,1 meq/l, chloor 90 meq/l, ureum 104 mg%, creatinine 4,6 mg%, calcium 11,7 gr%, creatinine-klaring 35 ml/min. De behandeling bestond uit geforceerde diurese, fosfaatpoeders, lokale bestraling lumbaal, een stootdosis melfalan en transfusie met packed cells. De creatinineklaring steeg tot 61 ml/min, natrium 130 en 127 meq/l! In november 1972 bedroeg het totaal eiwitgehalte 15,6 gr%. Plasma-viscositeit 3,1. Patiënt had geen klachten. Januari 1973 leken de beenmergreserves geheel uitgeput en werd besloten patiënt te behandelen met wekelijks 100 mg prednison en voorzover het bloedbeeld dat roeliet stootdosis melfalan en zonodig bloedtransfusies. In september daarop bleek het totaal eiwit gedaald tot 6,8 gr%, klachten had hij niet.

Patiënte 8, IN 72329

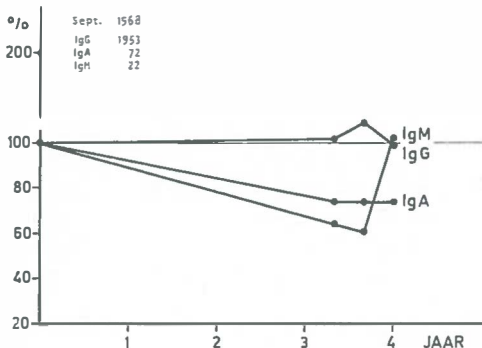
Medio 1967 bezocht deze, in 1893 geboren vrouw, een internist in verband met pijn in de rechter schouder en moeheid. Sedert 1950 was zij in de menopauze. Omtrent 1955 was zij geopereerd aan prolapsus uteri en spataderen. Naast periarthritus humero-scapularis rechts bleek zij bloedarmoede te hebben met huidbloedingen en was haar urine geïnfecteerd met *Coli aerogenes*. In het eiwitspectrum bleek een paraproteïneband aanwezig. Voor geen van deze bevindingen werd een bevredigende oorzaak gevonden en ook op de ingestelde therapie, ijzer en vitamine B_{12} , steeg het hemoglobinegehalte weinig en waren bloedtransfusies noodzakelijk. Om deze reden werd zij juli 1968 naar de polikliniek hematologie verwezen en naderhand ter observatie opgenomen. Naast normochrome anemie en leucopenie, zonder verdere aanknopingspunten, was het aantal thrombocyten normaal. Stollingsstoornissen waren er niet, wel was de proef van Rumpel-Leede positief. Het beenmergpunctaat toonde zeer actieve wat mega-

loblastair lijkende erytropoëse, maar zonder reuzenstaven, en wat toename van niet pathologische plasmacellen. Een cristiabiopsie (268270) liet matige celarmoede zien. Verder had zij een IgG κ -paraproteïne in haar serum, zonder Bence Jones proteïnurie. Naast kalkarmoede van het skelet en spondylarthrosis was er een dubieuze osteolytische haard in de schedel. Dit alles leek onvoldoende om de diagnose myelomatosis te rechtvaardigen en bleef de conclusie beenmerginsufficiëntie met paraproteïnemie e.c.i. met als voorlopige therapie methandrostenolon en bloedtransfusie. Toen zij twee maanden na ontslag met links decompensatie en anemie opnieuw werd opgenomen waren er duidelijke osteolytische haarden op de schedelfoto en toonde het beenmergpreparaat nu opvallende toename van pathologische plasmacellen. Een lichte hemiparese links schreef de neuroloog toe aan een vroegere circulatiestoornis in cerebro. Opnieuw kreeg zij erythrocytensuspensie toegediend. Een inleidende 17-daagse kuur melfalan (5 mg dd) resulteerde in toenemende anemie, leucopenie alsook thrombopenie. Tijdens hernieuwde hospitalisatie ontwikkelde zij een urosepsis met *Coli aerogenes*, die goed reageerde op cephaloridine, waarna zij een onderhoudsdosis sulfisoxazol kreeg. In 1969 moesten korte perioden met cytostatische therapie telkens onderbroken worden i.v.m. optredende thrombopenie. Toen zij de in april 1970 gestartte dosering van 2 mg melfalan per 2 dagen goed bleek te verdragen (nadat dit middel 7 maanden was gestaakt), steeg het hemoglobine gehalte geleidelijk tot 13,8 gr% en was zij vrijwel zonder klachten tot juni 1972 toen deze therapie opnieuw gestaakt werd i.v.m. optredende anemie en met de bedoeling het cytostaticum periodiek stootsgewijs toe te dienen. Haar conditie was nog zo goed dat zij in september een dubbelzijdige cataractoperatie kon ondergaan. Daarna kreeg zij 3 dagen 10 mg melfalan met gevolg dat haar beenmerginsufficiëntie toenam. In oktober moest zij opnieuw worden opgenomen i.v.m. acuut opgetreden sepsis met vergroenende streptokokken, links decompensatie met boezemfibrilleren en een blaasretentie zonder geïnfecteerde urine. Dit laatste bleek te berusten op een urethrastrictuur zonder aanwijzingen voor een gynaecologische of neurologische oorzaak. Na deze periode was zij zo verzwakt dat zij in een verpleegtehuis moest worden opgenomen. Van verdere bloedtransfusies werd afgezien. In december 1972 overleed zij. Obductie werd niet verricht.

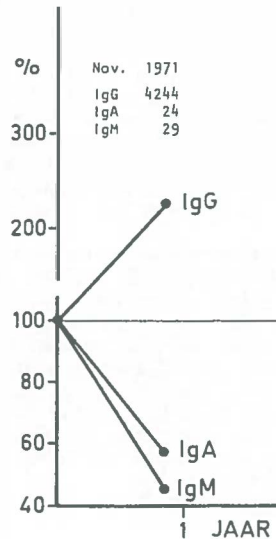
Familie: Zoon (8III4): chronisch hoesten; zoon (8III6): claudicatio intermittens; zoon (8III7): chronisch hoesten; zoon (8III9): contractuur van Dupuytren.

Immuunglobulinespiegels

Patiënte 8



Patiënte 9



Medio november 1968 gleed deze, in 1899 geboren vrouw, uit over een matje voor haar wastafel en kwam te vallen. Zij hield daarna pijn in haar rug en bovenbuik, die verergerde bij lopen, terwijl ook diepe ademhaling belemmerd was. Op de polikliniek chirurgie constateerde men slagpijn in de rechter nierloge en kloppijn op de wervelkolom. Er was een dubieuze fractuur van de 12e thoracale wervel en bloedarmoede. Aanvankelijk werd gedacht aan een retroperitoneaal hematoom maar een IVP gaf hiervoor geen aanwijzingen, zodat men tenslotte niet tot een bevredigende diagnose kwam. Daarom werd zij naar de interne polikliniek verwezen. Daar vertelde zij tevens, in 5 jaar, 10 kg te zijn vermagerd met daarbij het laatste jaar veel vermoeidheid. In 1916 had zij meningitis doorgemaakt, in 1920 onderging zij cholecystectomie en in 1929 appendectomie, herniotomie en ovariectomie rechts. Sedert 1949 was zij in de menopauze. Haar broer was overleden aan maagcarcinoom.

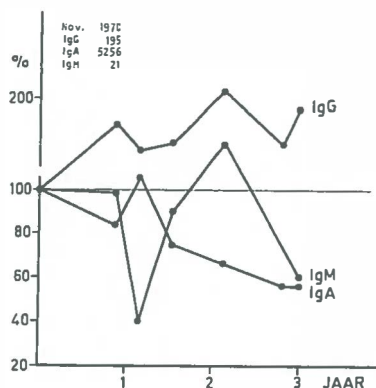
Zij maakte geen zieke indruk; er was sterke drukpijn in beide nierloges. Gewicht 64 kg. Hb 8,8 gr%, mH 29%, BSE 125 mm, faeces benzidine negatief. Er volgde röntgenologisch maagonderzoek waarbij een hernia diafragmatica en een poliep in de bulbus duodeni werden gevonden. Inmiddels, op 29-1-1969, kreeg zij plotseling heftige pijn in de borst, vooral bij hoesten met kortademigheid. Ook had zij bij slikken pijn achter het borstbeen. De internist in het streekziekenhuis constateerde o.a. compressiefracturen van enkele thoracale wervels en liet haar de volgende dag in de neurologische kliniek opnemen; Hb 5,9 %, leucopenie en normoblasten in het perifere bloed. Neurologische afwijkingen bleken bij haar echter niet te bestaan. Skeletfoto's toonden ophelderingen in de schedel terwijl meerdere thoracale wervels en de 3e lumbale wervel waren ingezakt. Er was okkult bloed in de ontlasting. Zij kreeg bloedtransfusies en werd behandeld met natriumfluoride. Toen het beenmergpunctaat stampvol plasmacellen bleek te zitten werd zij overgeplaatst naar de interne kliniek. Daar werd aanvullend IgG γ -paraproteïnemie gevonden met hypalbuminemie. Er bestond slechts minimale proteïnurie wat, met de Ouchterlonytechniek, uit gamma en kappa ketens bleek te bestaan. Bence Jones-proef negatief. Haar creatinineklaring bedroeg 75 ml/min. Uit de urine werd *Coli aerogenes* gekweekt. Begonnen werd met continue cytostatische therapie (melfalan, aanvankelijk 5 mg dd) maar na ruim een maand moest dit worden gestaakt wegens pancytopenie. Daarna werd deze therapie in lagere dosering wederom gecontinueerd zodra het bloedbeeld dat toeliet. Om haar weerstand tegen infecties te verhogen werd haar tot maart 1970 regelmatig menselijk gammaglobuline toegediend. Om haar rug te steunen kreeg zij een corset. Haar algemene toestand was redelijk tot eind augustus 1969 toen zij, met plotseling ontstane ondragelijke lage rugpijn, opnieuw moest worden opgenomen. Er was een eerste graads spondylolisthesis van L₅ t.o.v. S₁ opgetreden met torsie, zonder neurologische verschijnselen. Met analgetica en hulp van fysiotherapeuten kon zij echter geleidelijk aan weer gemobiliseerd worden. Alhoewel skeletafwijkingen, totaal eiwitgehalte en paraproteïnespiegel geleidelijk aan toenamen ondervond zij in 1970 en 1971 weinig last. Ook haar gewicht steeg.

Sedert juli 1972 moest zij echter maandelijks worden opgenomen voor bloedtransfusies. Er ontwikkelde zich een toenemende pancytopenie. Zij had okkult bloed in de ontlasting; röntgenologisch bestond er, aan de kleine curvatuur, in het antrum van de maag een star gebied; gastroscopisch werd echter geen ulcus of tumor gezien. Haar transfusiebehoefte steeg en ook was toediening van trombocyten-suspensies nodig wegens hardnekkige neusbloedingen. Negentien januari 1973 ontstond piekende temperatuur waarbij *Klebsiella pneumoniae* uit haar bloed gekweekt werd. Zij overleed na 6 dagen door septische shock. Bij obductie bleek het duodenum doorwoerd te zijn met een glazige, ulcerende tumor, die microscopisch het meest op een reticulumcelsarcoom leek. In beide longen werden bronchiectasieën aangetroffen evenals vergrote hiluslymfeklieren.

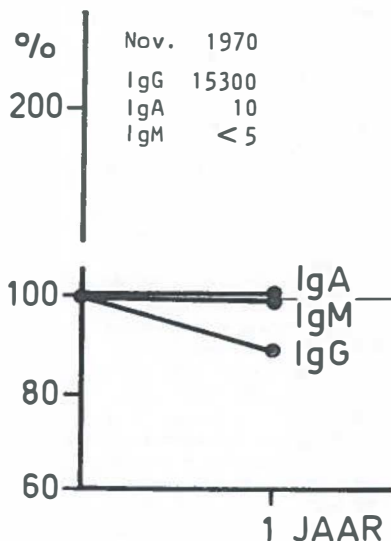
Familie: broer (9114): maagresectie en cholecystectomie; zuster (9117): cholecystectomie en uterusextirpatie.

April 1969 werd deze in 1906 geboren bankwerker door zijn huisarts naar de interne polikliniek gestuurd wegens kortademigheidsklachten, pijn in nek en hoofd, prikkelingen in armen en benen alsmede een opgezet gevoel in de buik en moeheid. Al ruim twee jaar had hij een knagend gevoel onder in de rug waarvoor een orthopeed hem reeds een crista-beugel en oefentherapie had voorgeschreven. Drie jaar geleden had hij een stalen plaat op rechter heup gehad. Sedert een jaar of twee had hij krachtsverlies in rechterbeen. Tenslotte vermeldde zijn voorgeschiedenis een hersenschudding en voorhoofdsholte-ontsteking. Bij lichamelijk onderzoek werden bij deze wat dikke man geen aanknopingspunten voor zijn klachten gevonden; met name geen kloppijn op het skelet. BSE echter 63 mm, Hb 13,2 gr%, mH 42 %. Geen hypercalciëmie, creatinine-klaring 96 ml/min, totaal eiwit 7,3 gr% met verhoogde betafractie. Beenmergpunctaat vol plasmacellen. Bence Jones-proef negatief. Op de thoraxfoto alleen kalk in rechter hilus en gesloten sinus pleurae aan die kant. Skeletfoto's toonden, behoudens spondylarthrosis, discopathie van C5 t/m C7 en een open boog van S1, geen afwijkingen. De betaglobuline verhoging bleek bij immuno-electroforese op IgA λ -paraproteïnemie te berusten. De geconsulteerde neuroloog vond de excursies in rechter heupgewricht beperkt, mogelijk wat krachtsverlies in rechterbeen maar geen evidente paresen. Liquor niet afwijkend. Begonnen werd met continue cytostatische therapie met melfalan. In het najaar 1969 ging de patiënt over dove gevoelens in linkerbeen klagen. Neurologisch waren er aanwijzingen voor perifere neuropathie links en kreeg hij vitamine B complex voorgeschreven. Hij bleef in wisselende mate klagen over pijn en stijfheid in rug en benen, zonder dat röntgenologisch botlaesie aantoonbaar waren. Natriumfluoride bleek hij niet te verdragen. In januari 1971 kreeg hij herpes zoster aan het linker bovenbeen. In juni van dat jaar moest hij opgenomen worden wegens een luchtweginfectie met septische verschijnselen. Antibiotica brachten snel verbetering. Een verwekker kon niet aangetoond worden. De luchtweginfecties

Immuunglobulinespiegels



Patiënt 10



Patiënt 11

recidiveerden. In december d.a.v. kreeg hij een „transient ischaemic attack” met tijdelijk linkszijdige hemiplegie. Er werden verschijnselen van insufficiënte vertebraal-basillaris circulatie gevonden. In fundo veneuze stuwings, kleine bloedingen en degeneratieve afwijkingen in de maculae. Viscositeit 2,3; EEG en Echoëncéphalogram normaal. Antistolling met acenocoumarine leek geïndiceerd. Patiënt die vaak hoofdpijn, moeheid en lage rugpijn hield was vaak neerslachtig, temeer daar hij zijn geestelijke vermogens achteruit voelde gaan. Alhoewel enige osteoporose aanwezig was, konden eind 1973 nog steeds geen bothaarden worden aange- toond. Het totaal eiwitgehalte bleef al die jaren vrijwel stationair.

Familie: broer (10111): chronische asthmatische bronchitis.

Patiënt 11, IN 53992

Deze in 1906 geboren bedrijfsleider werd van 1966 af regelmatig op de diabetespolikliniek gecontroleerd. Hij hield een afgewogen suikervrij dieet en gebruikte tolbutamide. In 1950 en 1951 had hij voor tuberculose gekuurd. Een in december 1968 routinegewijs bepaalde BSE bedroeg 94 mm. Het eiwitspectrum bij een volgende controle toonde paraproteïnemie. Juni 1969 bleek het beenmergpunctaat vol pathologische plasmacellen te zitten. Patiënt werd ter evaluatie in de interne kliniek opgenomen. Bij navraag vermeldde hij neus- en tandvleesbloedingen in het voorjaar van 1969. Met zijn rechter oog was hij slechter gaan zien. Voorts wat moe en stijf in de schouders. 's Winters wel eens hoesten met opgeven van groen sputum. Patiënt zag er moe uit en had een sterk carieus gebit. Er was geen klopf- of asdrukpijn op het skelet. BSE 130 mm, totaal eiwit 14,3 gr%, hypalbuminemie. Immuno-electroforese: IgG α -paraproteïne. Plasmaviscositeit 5,8, calcium 8,5 mg%, Hb 9,7 gr%, mH 29%. Het beenmergpunctaat toonde opvallend geringe leucopoëse. Plasmavolume (¹³¹I albumine) 5,9 l. (79 ml/kg lich. gew.). In fundo wijde geslingerde venen, oude en verse bloedingen en takthrombose van de arteria temporalis inferior rechts. Stollingsonderzoek: licht verlengde prothrombinetijd, verlengde thrombinetijd, gestoorde plaatsjesaggregatie en stolselretractie. Geringe proteïnurie, Bence Jones-proef positief, klaring 116 ml/min. Patiënt werd ingesteld op continue cytostatische therapie met melfalan en onderging herhaalde malen plasmaferese. Medio september 1969, nadat ongeveer 4 liter plasma was afgenomen, bedroeg het totaal eiwit 9,2 gr% en was de plasmaviscositeit gedaald tot 3,8. Hij voelde zich fitter en was beter gaan zien. Voor ontslag kreeg hij nog erythrocytensuspensies toegediend. De melfalandosering moest reeds snel worden verlaagd wegens leucopenie. Patiënt had meerdere malen luchtweginfecties, baardfolliculitiden en furunkels in de neus. In juni 1970 klaagde hij over zijn rug en bleek er naast osteoporose versmalling opgetreden te zijn van de 8e en de 12e thoracale wervel. Het totaal eiwitgehalte steeg geleidelijk. In november had hij aanvalsgewijs oorsuizen en visuele sensaties en moest hij met een ernstige neusbloeding in het ziekenhuis worden opgenomen. Vanwege steeds terugkerende anemie moest hij periodiek voor bloedtransfusies worden opgenomen. Eind december 1970 bleek behalve de verlengde thrombine- en prothrombinetijd ook de plaatjesfunctie weer sterk gestoord. Fibrinolyse niet actief. Plasmaviscositeit 4,3. Gezien de progressieve afwijkingen van de 7e t/m de 10e thoracale wervel werd besloten dit gebied te bestralen. Hij kreeg 12 maal 300 rad. Zijn toestand ging geleidelijk achteruit. Wegens blijvende leucopenie werd na maart 1971 geen melfalan meer gegeven. De neusbloedingen herhaalden zich. In juli 1971 onderging hij nog eens plasmaferese (plasmaviscositeit 5,5), en werd hij wegens hoge koorts behandeld met hoge dosis cloxacilline en ampicilline. Medio augustus kreeg hij ook lage rugpijn en werd hij hees, wat op verlamming van linker nervus recurrens bleek te berusten. Zijn visus ging achteruit. Submandibulair waren lymfeklieren palpabel en werd een candida infectie in de mond vastgesteld. Daarnaast plasmaviscositeit 3,3, toegenomen osteoporose en versmalling van enkele lumbale wervels met in fundo multipale bloedingen, exsudaten en maculadegeneratie. Patiënt werd toenemend apatisch. In september bedroeg het totaal eiwit-

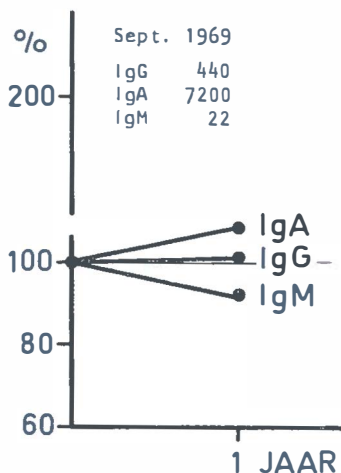
gehalte 15,4 gr%, plasmaviscositeit 6,6, ureum 158 mg%, creatinine 3,8 mg%, creatinine-klaring 45 ml/min. Opnieuw werd met plasmaferese begonnen. Op 11-9-1971 werd hij echter toenemend kortademig met hypoxemie, op het ECG rechtsbelasting en röntgenologisch wolkige beschaduwing naast de hilus in de rechter long. Gezien de reeds gestoorde bloedstolling werd het geven van heparine niet aangedurfd. Patiënt overleed; bij obductie waren er thrombi in de benen- en bekkenvaten met emboli in beide longen wat rechts tot infarcering had geleid. Familie: broer (111I3): 20 jaar oud hersenvliesontsteking; zuster (111I4): hoge bloeddruk, 3 x extra uterine graviditeit; broer (111I5): 2 x maagoperatie.

Patiënte 12, IN 80107

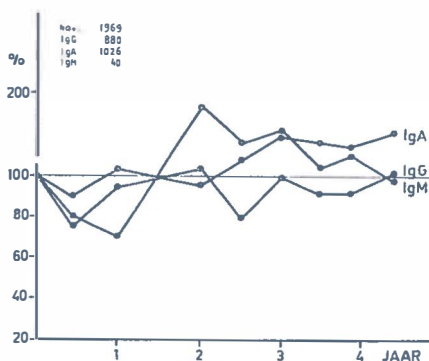
Deze 73-jarige vrouw, die in 1965 op de linker slaap bestraald werd voor een epithelioma basocellulare, kwam op 27 augustus 1969 op de dermatologische polikliniek ter controle met een gladde, vast-elastische, aan de onderlaag vastzittende, pruimgrote zwelling rechts temporaal, die zij ongeveer 2 maanden tevoren voor het eerst had opgemerkt. Daarnaast klaagde patiënte over toenemende kortademigheid, met piepen, hoesten en opgeven van meestal wit slijm, klachten die zij reeds van haar 25ste jaar in wisselende mate had. Zij was vlug beklemd, kon niet plat liggen, had 's avonds enkeloedeem en moest 's nachts meerdere malen uit bed om te urineren. Voorts traden er de laatste maanden bij geringe traumata snel blauwe plekken op. Via de oncoloog, die een metastatisch proces vermoedde, werd patiënte in de interne kliniek opgenomen. Zij gebruikte digoxine en furosemide alsmede indometacine wegens pijn aan een versleten heup, waarmee zij in 1958 reeds de polikliniek orthopedie had bezocht. Patiënte was bleek en verkeerde in een matige voedingstoestand. Over haar tonvormige thorax hoorde men bij auscultatie piepen en brommen alsmede beiderzijds crepitaties basaal. Er was kloppijn op de wervelkolom ter hoogte van het middenrif en drukpijn op sternum, ribben en cristae iliacae. BSE 152 mm, Hb 7,3 gr %, mH 23 %, in het uitsrijkpreparaat waren enkele plasmacellen te zien en meerdere orthochromatische normoblasten. Er bestond proteïnurie maar de Bence Jones-proef was negatief. Calcium 6,9 mg%, fosfor 4,2 mg%, ureum 81 mg%, creatinine 0,9 mg%, totaal eiwit 9,1 gr%, albumine 39,3 %, α_1 -globuline 2,7 %, α_2 -globuline 3,3 %, β -globuline 50,2 %, γ -globuline 4,3 %. Er was een sterke band in het beta gebied, wat bij immunoelectroforese een IgA λ -paraproteïne bleek te zijn. Stollingsonderzoek liet een licht verlengde kaoline-cefalinetijd zien. Het sternumpunctaat bestond vrijwel alleen uit velden grote plasmacellen met fijn-korrelige kern, soms typisch gerangschikt rond een capillair. Het celbeeld was vrij uniform, normale hemopoëtische cellen waren nauwelijks aanwezig. Röntgen-opnamen van het skelet toonden multipale osteolytische laesies; naast een groot defect rechts temporaal waren Th 9, 11 en 12 ingezakt. Patiënte kreeg 4 kolven leucocytenarm bloed toegediend en werd behandeld met melfalan, natriumfluoride en calciumpoeders. Reeds na 30 mg melfalan ontwikkelde patiënte een leucopenie en thrombopenie, waarop deze therapie gestaakt moest worden. In november 1969 kreeg patiënte een jeukend exantheem op de ampicillinekuur voor een luchtweginfectie. In december werd de melfalan in zeer lage dosis hervat. De skeletafwijkingen waren progressief en in maart 1970 werd besloten de vrij vaste tumor rechts temporaal te bestralen, waarop deze echter alleen weker van consistentie werd. Haar geleidelijk aan dalend hemoglobinegehalte noopte in augustus 1970 tot heropname voor bloedtransfusie. Bij onderzoek bleek zij vergrote lymfeklieren te hebben links supraclaviculair, in de linker axilla en links inguinaal. Naast knobbels op de schedel waren er verdikkingen op het linker sleutelbeen en op de 4e en 10e rib rechts. Patiënte had een urineweginfectie, okkult bloed in de faeces en röntgenologische aanwijzingen voor een infiltraat in de middenkwab. Zij kreeg een spontaanfractuur van de linker clavicula. Haar nierfunctie bleef goed. Ondanks palliatieve behandeling ging zij geleidelijk aan achteruit, zij werd toenemend suf en moedeloos met terminaal een geringe stijging van het bloedcalcium (tot 12,0 gr%). Zij verzocht naar huis

te mogen gaan alwaar zij, na 5 dagen, op 8-9-1970 overleed. Obductie werd niet verricht.

Immuunglobulinespiegels



Patiënte 12



Patiënt 121112

Patiënte 12111, zuster van patiënte 12, (Dr. A. Löwenberg).

In de zomer van 1925 maakte deze in 1890 geboren schippersvrouw een ernstige longontsteking door, waarna zij kortademigheidsklachten hield met piepen. Met name 's winters, kreeg zij steeds terugkerende luchtweginfecties. Van 1950 af bleef zij aan de wal. In het voorjaar van 1951 belandde zij in het ziekenhuis met een longabces. Juni 1957 bezocht zij haar huisarts met ernstige lage rugpijn gepaard gaande met een stijf gevoel in beide bovenbenen. Deze eertijds fors gebouwde vrouw was mager en maakte met haar thoracale kyfose een broze indruk. Gezien de reeds bij herhaling vastgestelde vochtige ronchi en crepitaties beiderzijds over de longbases had zij, mede gezien de anamnese, waarschijnlijk bronchiëctasiën. Zij hield haar rug en heupgewrichten stijf omdat bewegingen pijnlijk waren. Haar bloedbezinking bedroeg 137 mm, het hemoglobinegehalte 67 % en er bestond proteïnurie met in het urinesediment veel leucocyten. Röntgenonderzoek van wervelkolom en bekken liet zeer sterke osteoporose zien, waarbij de 4e en 5e lumbale wervel waren ingezakt. Er waren geen tekenen van arthrosis deformans. Faecesonderzoek leverde geen aanknopingspunten op voor steatorrhoea. Een thoraxfoto steunde het vermoeden betreffende bronchiëctasiën. Toen bloedonderzoek een verhoogd calcium (11,3 gr%) en eiwitgehalte (9,75 gr%) opleverde met in de enkelvoudige elektroforese een gammapijk van 3 gr% was het ziektebeeld duidelijk en werd behandeling met urethaan ingesteld. Dit had weinig succes. Er traden multipale rib- en sternumfracturen op. Voor intercurrente sputuminfecties kreeg zij antibiotica. Van november af dronk zij alleen nog water. Begin januari 1958 stierf zij. Obductie werd niet verricht.

Patiënt 121112, zoon van patiënte 12111, IN 84198

Tijdens dit familie-onderzoek werd bij deze in 1916 geboren zeekapitein b.d. een IgA λ -paraproteïne in het serum gevonden. Sedert hij in 1962 een cerebrovas-

culaire accident had doorgemaakt was de sensibiliteit aan de linker helft van zijn hoofd en de rechter zijde van de rest van zijn lichaam gestoord. In 1946 onderging hij appendectomie, wat werd gecompliceerd door longembolie. In 1956 werd hij behandeld voor papagaaienziekte en begin 1970 maakte hij bronchitis door. Bij onderzoek had hij een licht verlengd expirium, RR 160/110 en een luide 2e harttoon boven de aorta. Links retentio testis, BSE 8 mm. Skeletfoto's toonden lichte osteoporose, een gevorkte 4e rib rechts en, bij tomografie, multiple congenitale afwijkingen van de eerste tot en met de vijfde thoracale wervel. In het beenmergpunctaat zaten plasmacellen met polychromasie en vacuolisatie, die bij immunofluorescentie-onderzoek IgA λ produceerden. De ringtest met geconcentreerd zoutzuur en de Bence Jones-proef waren negatief. Geen hypercalciëmie, IgG 880 mg%, IgM 45 mg%. Een IVP liet een te kleine linker nier zien. De bij herhaling vastgestelde hypertensie werd medicamenteus behandeld.

Patiënt 13, IN 83045

Op 25 november 1969 kreeg deze, in 1916 geboren rechner van politie bij tillen plotseling heftige pijn midden onder in de rug, die uitstraalde in de benen, met gevolg dat hij nauwelijks meer lopen kon. Met bedrust verminderde de pijn geleidelijk. In de nacht van 15 december daarop kwam hij door gladheid met zijn fiets te vallen en kreeg opnieuw veel pijn in de rug, vooral ook bij hoesten en diep ademen. Hij bleef bedlegerig. Er ontwikkelde zich een infectie van de luchtwegen die gunstig reageerde op ampicilline.

Omdat zijn rugpijn aanhield verwees zijn huisarts hem tenslotte naar de internist ter plekke. Röntgenopnames van zijn wervelkolom en bekken toonden multiple vlekkelijke ophelderingen, versmalling van de eerste twee lumbale en de zesde en twaalfde thoracale wervels; de achtste thoracale wervel was ingezakt. Zijn BSE was sterk verhoogd en hij had proteïnurie. De diagnose myelomatosis leek voor de hand liggend, echter het eiwitspectrum was normaal, de Bence Jones-proef was negatief en een beenmergpunctie gaf geen aanwijzingen. Een buikoverzichtsfoto toonde enkele grote pakketten verkalkte klieren. De man vermagerde, zijn bloedcalciumgehalte bleek verhoogd, en hij werd toenemend anemisch en uremisch. Een botbiopsie (T 70/2096) toonde echter celrijke roodcellige haardjes met wisselende kerngrootte en spaarzaam cytoplasma waarin soms een halo zichtbaar was. De patholoog-anatoom achtte myelomatosis toch meest waarschijnlijk. De prognose leek weinig hoopvol en mede op eigen verzoek werd patiënt op 13 maart 1970 naar de interne kliniek overgeplaatst. Hij was angstig, gespannen en vermoeid en maakte een zeer zieke indruk. Naast rugpijn klaagde hij over beklemming in de maagkuil, oprispingen, zuurbranden en dat het eten niet goed wilde zakken. Voor november 1969 had hij nooit klachten gehad. Op 16-jarige leeftijd maakte hij geelzucht door en op zijn twintigste kreeg hij een dubbele dijbeenbreuk. Tien jaar tevoren was hij een tijdlang overspannen. Hij was drukpijnlijk laag lumbaal en links en rechts op de thorax. RR 160/90 mmHg, pols 100/min regulair, systolisch souffletje precordiaal, gebitsprothese, gewicht 68 kg. Hb 8,9 gr%, mH 25 %, trombocyten, leucocyten en verdeling normaal.

Calcium 13,5, fosfor 4,6 mg %, totaal eiwit 6,7 gr %. In de faeces okkult bloed aantoonbaar. Ureum 160, creatinine 8,8 mg %. IgG 580, IgA 68, IgM 25 mg/100 ml. In de 24-uurs urine ongeveer 4 gram eiwit, hetgeen met de Ouchterlonytechniek voornamelijk uit kappa ketens bestond; GFR 14 ml/min, ERPF 54 ml/min. Patiënt kreeg, naast een 40 gr eiwitdieet, parenteraal ruim vocht toegediend. Begonnen werd met 5 mg melfalan per dag, echter deze dosering werd na een week voorzichtigheidshalve tot 2 mg verlaagd.

Op fosfaatpoeders normaliseerde het bloedcalcium snel echter het fosfaatgehalte steeg tot 18 mg % waarop deze medicatie vervangen werd door 30 mg prednison per dag. Daar patiënt voortdurend dreigde vol te lopen werd fysische therapie gegeven (en ampicilline) met het gevolg dat eerst links en daarna rechts multiple ribfracturen ontstonden. Bloedtransfusies waren noodzakelijk in verband met het

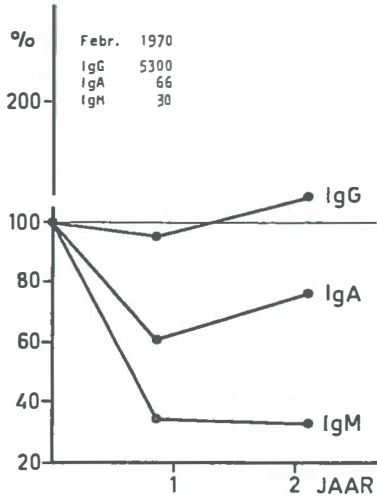
steeds dalend hemoglobinegehalte en vooral toen hij op 10 april een tensiedaling met melaena en hematemesis kreeg. Stollingsafwijkingen waren er niet. Ondanks alles nam tijdens de hele duur van zijn hospitalisatie het ureum en creatininegehalte gestadig toe, zonder stijging van de bloeddruk. Alleen de eiwituitscheiding in zijn urine daalde tot ongeveer 1 gram per etmaal. Medio april werd hij cachectisch, uremisch en anemisch naar het ziekenhuis in zijn woonplaats overgebracht. Het totaal eiwit bedroeg toen nog slechts 4,9 gr%. Gewicht 63 kg. Hij overleed kort daarop. Obductie werd niet verricht.

Patiënt 14, IN 82004

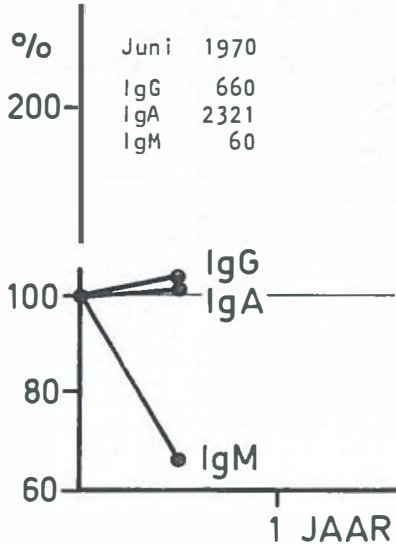
Deze in 1902 geboren man werd begin 1970 plotseling ziek. Malaise gevoel, rillerigheid, pijn in borst en spieren en koorts werden gevolgd door toenemend hoesten met opgeven van geel sputum. Omdat hij door pijn niet meer op zijn linkerzijde liggen kon werd na 5 dagen de huisarts gewaarschuwd die ampicilline voorschreef. Daar er geen verbetering optrad en hij toenemend kortademig werd verwees zijn huisarts hem naar de interne afdeling van het AZG waar hij werd opgenomen. Als kind had hij asthma gehad en ook de laatste jaren was hij af en toe weer wat kortademig met piepen. Urineren ging traag. Doordat hij zijn boekhoudkunde op een scheepswerf had uitgeoefend was hij slechthorend geworden. Hij was gewend sigaren te roken. De voorafgaande zomer had hij af en toe pijn gehad in zijn rechter been. Bij onderzoek werd een infiltraat gevonden in het posterobasale gebied van de linker onderkwab van de long, bij open bronchus en met vocht in de pleuraholte. Hij had een sterk carieus gebit, een vergrote vastelastische prostaat en varices aan het rechter onderbeen. Hij transpireerde sterk. Temperatuur 38^o C, BSE 120 mm, Hb 11,2 gr %, mH 33 %. Leucocyten 10.780/mm³, normale verdeling met toxische korreling van granulocyten. Thrombocyten 282.000/mm³. Serum Fe 49 gamma %, Y.B.C. 200 gamma %. Geen okkult bloed in de ontlasting. Calcium 9,6 mg %, fosfor 3,6 mg %, ureum 122 mg %. Urine geen afwijkingen. In de 24-uurs urine werd maximaal 400 mg eiwit aangetroffen. Totaal eiwit 8,5 gr %, albumine 31,4 %, α_1 -globuline 3,3 %, α_2 -globuline 10,8 %, β -globuline 10,5 % en γ -globuline 44,0 %. Immuno-electroforese van serum en geconcentreerde urine (10x): IgG γ -paraproteïne. Het IgA en IgM in het serum waren verlaagd. Stolling normaal. Het serum was sterk anticomplementair. Sputum bevatte veel gedegenerende leucocyten maar geen bacteriën. Ziehl Nielsen prep. negatief. Het pleurapunctaat was hemorragisch met 90 % polynucleaire, 10 % mononucleaire leucocyten en geen bacteriën. Beenmergpunctaat: veel goed gedifferentieerde plasmacellen. Röntgenologisch waren er enkele kleine ophelderingen in de schedel; de wervels vertoonden een grove ijle botstructuur, „silver lining” en viswervels lumbaal. Discopathie L₅/S₁. Patiënt werd behandeld met ruime vochttoevoer, eiwitarm dieet, penicilline/streptomycine en een prednisolonkuur. Hiermee trad een geringe verbetering op van de nierfunctie maar het Hb daalde door tot ongeveer 6,7 gr %, mH 21 %, zodat transfusie met packed cells nodig was. Na een dag of tien ontwikkelde hij een erytheem wat verdween op het staken van de penicilline. Omdat ook longembolie niet uitgesloten was kreeg patiënt acenocoumarine. Het longinfiltraat resorbeerde slechts langzaam en de linker sinus pleurae bleef gesloten. Een continue behandeling met melfalan werd ingesteld. Afgezien van moeheid had hij weinig lichamelijke klachten. In juni werden zijn gebitsresten geëxtraheerd en de wonden i.v.m. gestoorde plaatjesaggregatie overhecht. In november 1970 bedroeg zijn IgG spiegel 5 gram. Ruim een jaar later meer dan 6 gram. Thuis, begin 1972, overleed hij vrij acuut t.g.v. hartinfarct of longembolie. Obductie werd niet verricht.

Familie: zuster (14II2): vermoedelijk pernicieuze anemie.

Immuuglobulinespiegels



Patiënt 14



Patiënt 15

Patiënt 15, IN 84945

In november 1969 kreeg deze in 1911 geboren loonwerker bij hoesten pijn in de linker zijde en ook geleidelijk aan toenemende pijn in de rechter schouder en arm. Eind januari d.a.v. kwam hij bij zijn huisarts omdat deze pijn ondraagelijk geworden was en hij last had van jeuk, moeheid, koortsgevoel en transpireren. Een penicillinekuur had weinig resultaat. Ook daaropvolgend internistisch en neurologisch onderzoek leverde aanvankelijk weinig aanknopingspunten op. Omdat hij tenslotte niet meer lopen kon van pijn in borst, rechter schouder, laag in de rug en in de benen volgde in april 1970 opname in het streekziekenhuis alwaar op grond van skeletfoto's, beenmergpunctaat en eiwitspectrum de diagnose beta-myeloom werd gesteld. De prognose leek op korte termijn infaust en patiënt werd met palliatieve therapie ontslagen. Dit was voor de huisarts aanleiding om hem medio juni in de interne kliniek op te laten nemen. Patiënt, die gewoon was per dag een pakje sigaretten te roken, zei regelmatig te hoesten met opgeven van wit slijm. Hij had vroeger 2 maal longontsteking gehad. Hij kon niet zitten of staan van de pijn maar voelde zich verder niet zo ziek. Bij stoten kreeg hij snel blauwe plekken. Op de ribben had hij enkele drukpijnlijke zwellingen en er was tevens drukpijn laag lumbaal en op rechter bovenarm. De rechter arm en de bovenbeen-spieren waren paretisch. Er was atrofie van de kleine handspieren rechts. Sensibiliteitsstoornissen waren niet opvallend. Ook in fundo geen afwijkingen. Bij lumbaalpunctie bleek de proef van Queckenstedt normaal te zijn; er werd xanthochrome liquor verkregen met een sterk verhoogd eiwitgehalte (998 mg %). Er bestonden geen aanwijzingen voor een dreigende dwarslaesie. BSE 118 mm, Hb 14,1 gr %, mH 46 %, alk.fosf. 4,2 E Bessey, LDH 530 E, calcium en fosfor normaal, creatinineklaring 80 ml/min. Beenmergpunctaat: toename van abnormale plasmacellen. Totaal eiwit 8,0 gr %, albumine 35,0 %, α_1 -globuline 5,6 %, α_2 -globuline 11,9 %, β -globuline 38,8 % en γ -globuline

8,4 %. Marginale plaatjesaggregatie. Plasmaviscositeit 3,3. Immuno-electroforese: IgA λ -paraproteïne. Cryoglobuline positief. Röntgenonderzoek van het skelet toonde naast multipiele exostosen een „weggevreten” 1e rib rechts met aantasting van de laterale begrenzing van de 1e thoracale wervel. Tumoren in verschillende ribben gaven op de thoraxfoto de indruk intrapulmonale verdichtingen te zijn. De 4e lumbale wervel was ingezakt en niet goed meer af te grenzen. Er was een kleine opheldering in de schedel en in de rechter humeruskop. Besloten werd in eerste instantie het gebied van de 7e cervicale, 1e thoracale en 4e lumbale wervel te bestralen (3600 rad elk). De analgetica konden daarop worden verminderd. 20 juli ontstond spontaan een subcapitale infractiefractuur van de rechter bovenarm welke conservatief werd behandeld. Na de bestraling werd gestart met continue cytostatische therapie (melfalan). De humerusfractuur bleek zich in 4 weken te consolideren. Optredende thrombopenie noopte reeds snel tot verminderen van de cytostatica. Toen hij zich een maand na ontslag weer ter contrôle vervoege had hij weer veel pijn in de rechter schouder en bleken röntgenologisch de skeletafwijkingen toegenomen te zijn. Hernieuwde bestraling (betatron, 1200 rad) begin november had weinig effect. Een maand later op hetzelfde gebied met 2000 rad (telecobalttechniek) deed de pijn pas verminderen. Patiënt kreeg zoveel melfalan als het bloedbeeld toeliet. In december 1970 begon zich in het hemoglobinegehalte een dalende lijn af te tekenen. Medio januari zagen wij hem voor 't laatst met ernstige lage rugpijn. Vermoedelijk niet lang daarna is hij thuis overleden. Obductie werd niet verricht.

Patiënt 16, IN 89772

In november 1969 liep deze in 1909 geboren boer een linkszijdige collumfractuur op nadat hij door een koe op de horens genomen was. Reeds een jaar of tien had hij reumatische klachten van linker knie. Daar de fractuur weinig genezigstendens vertoonde werd in mei 1970 een proefpunctie verricht waarbij de diagnose plasmocytoom gesteld werd (T70-4502). In april 1971 werd hij in de interne kliniek opgenomen om te onderzoeken of nog verbetering mogelijk was. Wegens pijn en zwelling van linker heup was hij sedert 5 weken volstrekt bedlegerig. Zijn familie-anamnese leverde geen bijzonderheden op. De man maakte een weinig zieke indruk. Hij hield zijn linker heup gestrekt; van crista iliaca tot ruim voorbij de trochanter major had hij een voetbalgrote zwelling. BSE 160 mm, Hb 7,6 gr %, mH 22 %, Bence Jones-proef positief. In 24-uurs urine 2,3 gr eiwit, creatinine-klaring 53 ml/min, tot. eiwit 14,0 gr %. IgG γ -paraproteïnemie (± 7 gr %). Calcium 12,2 mg %, fosfor 3,0 mg %. Beenmergpunctie gaf zeer veel pathologische plasmacellen te zien. IgA 123 mg %, IgM 25 mg %. Röntgenologisch bleek het caput femoris links volledig „weggevreten” te zijn terwijl ook het acetabulum was aangetast. Ook in sternum en 5e rib links werden röntgenologisch ophelderingen gevonden. In overleg met de afdeling radiotherapie werd besloten tot palliatieve bestraling van linker femurkop. Doordat zijn toestand verslechterde werd deze bestraling na ruim 14 dagen gestaakt. Hij had toen 1550 rad gekregen. Patiënt werd toenemend suf, verward en ontwikkelde linkszijdig het syndroom van Horner. Ondanks fosfaatpoeders bleef het calciumgehalte licht verhoogd. De nierfunctie ging geleidelijk achteruit. Aanwijzingen voor hypervolemie of hyperviscositeit waren er niet. Een ruimte-innemend proces in cerebro kon niet worden aangetoond. Hij kreeg temperatuur. Uit zijn urine werd Coli aerogenes gekweekt en uit het sputum paracoli en Staphylococcus aureus. Ondanks hoge dosis ampicilline overleed hij na enkele dagen onder het beeld van longoedeem. Uit het bloed werd Staphylococcus aureus gekweekt. Er werd geen obductie verricht.

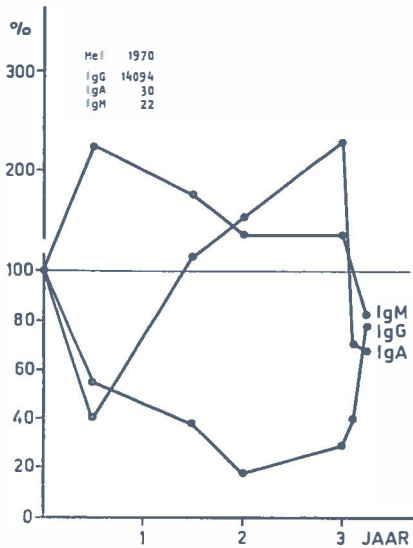
Patiënt 17, IN 80644

Medio 1968 kreeg deze in 1910 geboren kraanmachinist vrij plotseling stijve,

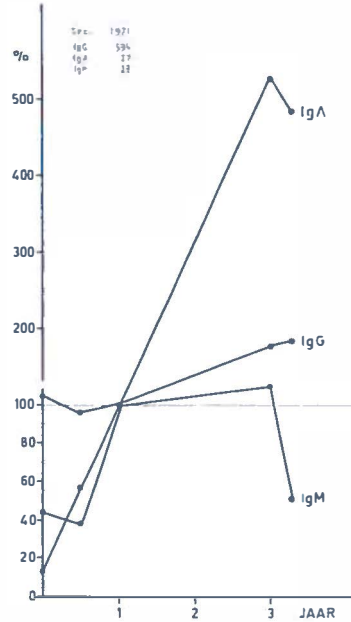
pijnlijke, wat verdikte hand- en polsgewrichten. Deze afwijkingen verbeterden niet en toen zijn huisarts in oktober 1969 van de bloedtransfusiedienst bericht kreeg, dat bij periodieke keuring van deze donor twee maal achtereens de BSE verhoogd gevonden was, stuurde deze hem naar de polikliniek reumatologie. Daar klaagde patiënt voorts over ochtendstijfheid, pijn in de nek en moeheid. Rechter pols en middelvinger waren pijnlijk en gezwollen, de handkracht was daarbij verminderd. Lateroflexie van de nek was beperkt. Röntgenologisch werden in phalanges en processus styloideus ulnae rechts cysteuze ophelderingen gevonden. Er waren randerosies rond de vingergewrichten. BSE 23 mm, Rose-test negatief, latex-fixatieproef negatief. Desondanks werd reumatoïde arthritis het meest waarschijnlijk geacht en werd hem chloroquine en benzodaronum voorgeschreven. Omdat het totaal eiwit 10,6 gr % bedroeg met in de immuno-electroforese een IgG γ -paraproteïne, werd geadviseerd patiënt naar de interne polikliniek te verwijzen. Mei 1970 verscheen hij echter weer op de polikliniek reumatologie. Sedert 2 maanden was hij toenemend duizelig en moe. Rechter arm en schouder waren pijnlijk. Lasten van linker hand leken te berusten op tendinitis nodosa van middelvinger en verdikte fascia palmaris. Patiënt bleek 3 kg vermagerd te zijn. BSE 91 mm, totaal eiwit 12,5 gr %. Er volgde opname in de interne kliniek. Een folliculaire pyodermie op handen, onderarmen en in het gelaat zou reeds ongeveer twee jaar in wisselende mate bestaan. Voorts had hij aphtae in de mond en atrofie van middenhand-spiers. Geen drukpijn op het skelet. Tot 6 jaar tevoren was patiënt veel neusverkouden geweest met hoesten en opgeven van groen sputum. Hij bezocht hiervoor in 1952 de longenpolikliniek. Sinds hij regelmatig tegen influenza gevaccineerd werd echter, waren deze klachten verbeterd. In 1923 was hij geopereerd voor een hernia inguinalis en in 1944 maakte hij difterie door. Naast cysteuze ophelderingen in distale ulna en carpalia rechts, alsmede hand-phalanges beiderzijds, vertoonde het skelet röntgenologisch arthrotische veranderingen. Het beenmergpunctaat liet sterke toename van deels pathologische plasmacellen zien met vacuolen en „Russell bodies”. Hb 12,9 gr %, geringe relatieve lymfocytose, calcium 8,3 mg %, creatinine-kларing 133 ml/min, Bence Jones-proef negatief. Patiënt werd ingesteld op continue cytostatische therapie met melfalan. Ondanks het feit dat heel geleidelijk BSE en totaal eiwit tot normale waarden daalden en zijn gewicht toenam, meldde hij wisselend pijn in de nek, schouders en handen. Neurologische afwijkingen werden niet gevonden; spondylarthrosis van de cervicale wervelkolom alsmede arthrotische veranderingen aan schouder en handgewrichten leken zijn klachten voldoende te verklaren. UGK-bestraling, massage en indometacine-tabletten brachten verbetering. In februari 1972 had hij de typische klachten van induratio penis plastica. De huid- en luchtweginfecties recideerden. In oktober 1972 werd de cytostatische therapie gewijzigd in 6-wekelijkse kuren van 3 dagen. In mei 1973 kreeg hij plotseling pijn in rechter zijde. Op de thoraxfoto bleek de 8e rib rechts lateraal spoelvormig verdikt. Zijn BSE die in januari nog 5 mm bedroeg was 15 mm. Totaal eiwit 9,2 gr %. De melfalan dosering werd verhoogd. Desondanks bleek in juni de BSE tot 70 mm en het totaal eiwitgehalte tot 11,0 gr % te zijn opgelopen. Hij werd begin augustus in de interne kliniek opgenomen na een week tevoren, op vakantie in Joegoslavië, vrij plotseling suf, misselijk en dorstig te zijn geworden. Hij kon zich voorts niet goed verstaanbaar maken en had loopstoornissen tengevolge van spierzwakte. BSE 150 mm, Hb 8,6 gr %, natrium 126 meq/l, kalium 3,1 meq/l, calcium 12,6 mg %, urinezuur > 11,5 mg %, creatinine 2,2 mg %, creatinine-kларing 24 ml/min, Bence Jones-proef negatief, totaal eiwit 13,8 gr %, plasmavolume 5,28 liter, viscositeit 3,0. In fundo geen afwijkingen. Skeletfoto's lieten multiële ophelderingen zien. Een stootdosis B.C.N.U. met prednisolon bracht slechts tijdelijk verbetering. De hypercalciëmie en nierfunctiestoornis namen weer toe en het totaal eiwitgehalte steeg naar 14,0 gr %. Hij overleed eind september 1973. Obductie werd niet verricht.

Familie: broer (17II3): hartinfarct; broer (17II4): hartinfarct.

Immuunglobulinespiegels



Patiënt 17



Patiënt 20

Patiënt 18, IN 85714

Op 17 augustus 1970 werd deze 69-jarige man door zijn huisarts naar de interne polikliniek verwezen, omdat hij sinds 3 maanden toenemend pijn onder in de rug had, waardoor hij de laatste drie dagen niet meer kon lopen. De pijn straalde uit naar de linker heup. Hij was bij zijn huisarts bekend met verzucht, hoge bloeddruk en angineuze klachten. In 1962 kreeg hij een hartaanval. Hij verloor zijn rechter oog door een staalsplinter. Patiënt klaagde verder over moeheid, dorst, kortademigheid met piepen, hoesten en opgeven van weinig wit sputum en frequente niet pijnlijke mictie met nadruppelen. Hij had familieleden met bronchitisklachten en ook waren enkelen van hen overleden aan kanker. Hij gebruikte nitrobaat, thiazinamium alsmede pijnstillende poeders. De niet ziek uitzijende man hield zijn pijnlijke rug gefixeerd. RR 170/90 mmHg, luide 2e toon boven de aortakleppen en een systolische soufflé aan de hartpunt. Over beide longen verspreid enkele droge ronchi.

Proef van Lasague links positief bij 80°. BSE 75 mm, Hb 9,5 gr %, mH 32 %. Röntgenfoto's van wervelkolom en bekken toonden slechts spondylarthrosis, coxarthrosis en wat kalkarmoede. Na 3 dagen stuurde zijn huisarts hem reeds terug omdat hij heftige pijn in de bovenbuik had gekregen en was gaan braken. Patiënt bleek nu wat uitgedroogd; onderzoek van de buik leverde geen afwijkingen op. Hb 7,2 gr %, mH 23 %. Geen okkult bloed in de ontlasting. Er volgde opneming in de interne kliniek. Bij sternumpunctie werd slechts perifeer bloed verkregen. Röntgenologisch was de botstructuur van de schedel grofmazig, lieten femura en rechter humerus vlekke ontcalceringen zien en werd op de buikover-

zichtsfoto een galsteen aangetroffen. Cristabiopsie: veel polymorphe plasmacellen met reticulinevorming (T 70-7221). In het bloeduitstrijkpreparaat zat een enkele plasmacel. Er was proteïnurie, ureum 79 mg %, creatinine 7,1 mg %, calcium 12,4 mg %, totaal eiwit 6,3 gr % met in de elektroforese alleen een verlaagd albumine. Immuno-electroforese van geconcentreerde urine: kappa-paraproteïnurie. Alk. fosf. 5,5 E.B. Glucose nuchter 104 mg %, 14.00 uur 264 mg %. Stollingsonderzoek: onvoldoende retractie en marginale aggregatie. Patiënt werd snel toenemend suf met pathologische stamreflexen en „flapping” tremor. Ondanks dat het bloedcalcium normaliseerde zijn nierfunctie en ontwikkelde hij een oligurie. Op 28 juli kreeg hij een koude rilling en een koortspiek van 39,9°. Bloedkweek: gram negatieve staven. Op gentamycine normaliseerde zijn temperatuur weer. Hij overleed op 31 juli. Kort voor zijn dood werd nog een bloedcalcium van 7 mg % gemeten. Bij obductie werden in het skelet multiple haarden hoog gedifferentieerde plasmacellen gevonden zonder extra ossale localisatie. In de nieren zeer veel sterk verwijde met eiwit overvulde tubuli en afvoerbuisjes. Er werd rond pancreas en in het mesenterium een slechts enkele dagen bestaande vetnecrose aangetroffen bij, ondanks de steen, normale galblaas en extra-hepatische galwegen. Voorts micronodulaire levercirrose en goedaardige prostaathypertrofie.

Patiënt 19, IN 86795

Een 64-jarige boer die op 21 oktober 1970 door bemiddeling van een internist elders in de interne kliniek werd opgenomen. Reeds een half jaar had hij wegens moeheid niet meer gewerkt. Drie weken voor opname werd hij toenemend hangerig, suf, duizelig met hoofd- en spierpijn, en hoeste hij met opgeven van groen sputum. Zijn huisarts schreef hem tetracycline voor. Zijn toestand verslechterde echter; na korte tijd heftige hoofdpijn ontstond een brilmematoom links. Voorts kreeg hij een passagère verlamming van de linker arm en ging hij met dubbele tong spreken. Hij kreeg neusbloedingen en op romp en extremiteiten ontstonden kleine bloeduitstortingen. Directe aanleiding tot opname was rectaal bloedverlies. Bij onderzoek bleek deze zeer zieke, gedesoriënteerde en persevererende oude man een sterk carieus gebit en een kyphoscoliose te hebben; over beide longen was het expirium verlengd en waren piepende grofblazige ronchi hoorbaar. RR 150/100 mmHg. Snelle regulaire pols. Neurologisch onderzoek wees op diffuse cerebrale stoornissen: beiderzijds hoge reflexen, verlaagd bewustzijn en linkszijdig aanduiding van grijp- en zuigreflex. In fundo was gedeeltelijk papiloedeem aanwezig (OD > OS), met verwijde, gestuwde venen, veel bloedingen en neovascularisaties. BSE 140 mm, Hb 5,0 gr %, mH 17 %, leucocyten 8500/mm³ met plasmacellen in het uitstrijkpreparaat, waarvan het aantal geleidelijk bleek toe te nemen tot 30 %. Thrombocytenaantal verlaagd. Beenmergpunctaat: nauwelijks leuco-, erythro- of thrombopoëse aanwezig. Diffuse plasmacellenwoekering (Enschede T 187041). Bij het „bloedkruisen” leverde pseudoagglutinaties moeilijkheden op. Totaal eiwit 11,0 gr %, hypalbuminemie, IgA λ -paraproteïne. Geen hypercalciëmie, ureum 120 mg %, creatinine 2,0 mg %, Bence Jones-proef negatief. Stollingsonderzoek: fibrinogeen verlaagd, prothrombinetijd en kaolinecefalinetijd sterk verlengd, met verbetering na toediening van vers plasma. De thrombinetijd was eveneens verlengd, „ethanol gelation” proef positief, licht gestoorde reptilasietijd. Thrombocytenaggregatie en stolselretractie sterk gestoord. Het geheel wijzend op een stoornis in de fibrine-polymerisatie en op mogelijke absorptie van plasmafactoren. Bloedvolume (m.b.v. ¹³¹I-albumine) 4,1 liter (\pm 67 ml/kg lich.gew.), plasmaviscositeit verhoogd. Op de schedelfoto vele osteolytische haarden. Er werd een intensief plasmaferese-programma gestart met toediening van vers plasma, erythrocyten- en thrombocyten suspensies. Tevens werd hij ingesteld op continue cytostatische therapie met melfalan, welke na 3 weken gestaakt moest worden wegens leucopenie. Daarna werd om de 5 dagen een stoot prednison (500 mg) gegeven. Reeds in het begin van zijn hospitalisatie ontstond koorts met een longinfiltraat waarvoor hij ampicilline kreeg. Naderhand ontwikkelde zich

een furunkel aan de neus met koorts en werd uit zijn bloed *Staphylococcus aureus* gekweekt. Hij kreeg hoge dosis methicilline en gentamycine. Zijn stollingsstoornissen bleken uiteindelijk niet te corrigeren. Zijn toestand verslechterde en hij overleed begin december. Obductie werd geweigerd.

Familie: broer (19111): chronisch hoesten; broer (19113): inactieve tbc; zoon (191111): chronisch hoesten.

Patiënt 20, IN 86856

Een 48-jarige man die op 18 december 1970 op de endocrinologische afdeling van de interne kliniek werd opgenomen onder verdenking van hyperparathyreoïdie. In 1959 had hij enkele maanden maagklachten gehad in aansluiting aan een ongeval. Sedert 1967 kreeg patiënt geleidelijk aan toenemende rugklachten die hij beschreef als, vooral tijdens inspanning optredende, „knappende” pijn in rug of borst waarna een zeurende pijn bleef bestaan. In 1968 plaste hij wat niergruis uit. In januari 1969 maakte hij een ernstige bronchitis door. Bij aansluitend internistisch onderzoek werd osteoporose vastgesteld alsmede een discussversmaling L_4-L_5 in verband waarmee patiënt fysiotherapie kreeg voorgeschreven (IVP geen afwijkingen, calcium 10,1 mg %). Eind 1969 kreeg hij ook pijnen in de nek en rond de borstkas. Bij een bezoek aan de neuroloog (AZG) kon de diagnose hernia nucleii pulposi niet met zekerheid worden gesteld. Toen patiënt sedert juni 1970 wegens ernstige rugpijn te bed bleef achtte de huisarts hem rijp voor de psychiater. Bij opneming in de interne kliniek maakte patiënt inderdaad een zeer overspannen indruk. De geconsulteerde psychiater meende met een neurotische man van doen te hebben die decompenseerde onder zijn voortdurend toenemende onverklaarde rugklachten. Er was kloppijn en asdruppijn op de wervelkolom. Zijn medicatie bestond uit diazepam en chloorpromazine. BSE 56 mm, Hb 11,8 gr %, mH 35 %. Urine geen afwijkingen. Ureum 98 mg %, creatinine 2,5 mg %, calcium 11,8 mg %, fosfor 3,8 mg %, creatinine-klaring 32 ml/min, Bence Jones-proef negatief. Totaal eiwit 6,1 gr %, albumine 5,7 %, α_1 -globuline 4,0 %, α_2 -globuline 14,8 %, β -globuline 16,1 % en γ -globuline 8,0 %. Röntgenfoto's van het skelet lieten verspreid meerdere scherp begrensde ophelderingen zien in de schedel, sleutelbeenderen, ribben, proximale pijpbeenderen, wervelkolom en bekken. Daarnaast bestond er een ernstige osteoporose, L_4 was ingezakt. Sternumpunctaat: zeer veel, goed uitgerijpte plasmacellen, verschillende in grootte, meerkernigen, grove chromatinestructuur met 2 à 3 nucleoli en vacuolen in het cytoplasma. Immuno-electroforetisch onderzoek van geconcentreerde urine bracht kappa-paraproteïnurie aan het licht. Immuunglobulinespiegels: IgG 690 mg %, IgA < 5 mg %, IgM 12,5 mg %. De behandeling bestond uit 3 liter vocht per os, fosfaatpoeders, natriumfluoride en na een aanvangsdosering een onderhoudsdosis melfalan. Daarnaast kreeg patiënt glifanenine, amitryptiline en benzo-diazepine. Na ongeveer 4 weken had patiënt veel minder pijn. De nierfunctie was verbeterd. Na 3 maanden liep hij weer en was hij 5 kg in gewicht aangekomen. Desondanks bleken de skeletafwijkingen in november 1971 duidelijk in omvang toegenomen te zijn; ophelderingen rond knie- en enkelgewrichten, versmalling van wervels. Het lopen ging moeilijk. Alk.fosf. 11,1 E Bessey! IgG 594 mg %, IgA 27 mg %, IgM 28 mg %. In april 1972 had hij een periode nekkklachten, die bleken te berusten op een pathologische fractuur van het processus spinosus van C_7 . In het verloop van 1972 liep de alk.fosfatase geleidelijk aan op tot 17,1 E Bessey, 5 nucleotidase normaal. Deze verhoging van de botfosfatase normaliseerde geleidelijk na het staken van de natriumfluoride-therapie in november 1972. Skeletfoto's van april 1973 lieten een ernstige vergroving van de structuur van het skelet zien, met name van de wervelkolom. Op de schedelfoto waren geen ophelderingen meer te zien. Patiënt had geen pijn en zei dat het lopen zeer goed ging.

Familie: broer (20113): maagsectie; zuster (20116): periodiek hoesten en opgeven; zoon (20113): epilepsie.

Toen deze in 1904 geboren arbeidersvrouw in 1963 met kortademigheid en beklemming de interne polikliniek bezocht, werd in haar eiwitspectrum geheel onverwacht een wat lage gammafractie aangetroffen. Zij woog 95,5 kg, haar bloeddruk bedroeg 200/110 mmHg en zij had dikke benen door geïndureerd oedeem; tevens venectasieën. Haar circulatietijd en electrocardiogram waren normaal. De thoraxfoto bleek niet veranderd te zijn. Zij was sedert 1960 bekend met vetzucht en hoge bloeddruk. In 1919 had zij Spaanse griep doorgemaakt en rond 1950 onderging zij vagotomie en werd zij geopereerd wegens prolaps genitalis. Van 1958 af was zij in de menopauze. In 1961 had zij bloed gebraakt en teerontlasting geproduceerd, waarbij röntgenologisch een misvormde bulbus duodeni was gevonden. Haar galblaas was toen normaal. Bij herhaling van het serum-eiwit-onderzoek bestond de indruk dat er zich een „scherpe band” in het beta-gebied aftekende, maar bij aanvullend serologisch onderzoek (Dr. F. Westendorp Boerma) kon dit niet worden bevestigd. Een bandje in het beta-gebied bij agar-electroforese van vers serum werd toegeschreven aan complement. Met de Ouchterlony techniek bleek er naast verhoging van het IgA een verlaging van het IgG en IgM te bestaan. Bij intraveneuze pyelografie werd een hoefijzernier gevonden. Gezien de hypogammaglobulinemie en de elephantiasisachtige benen, werd patiënte met de gedachte aan een nog niet begrepen lymfatische ziekte op de spoedopnamelijst geplaatst, hetgeen, misschien om juist niet naspreekbare redenen, pas in februari 1965 werd geëffectueerd. Inmiddels had zij eenmaal nierbekkenontsteking doorgemaakt. Haar klachten alswel haar lichamelijke toestand waren onveranderd. Lymfangiografie gaf geen aanwijzingen voor het bestaan van primair lymfoedeem. Naast diuretica werd opnieuw een vermageringsdieet geadviseerd. Ondanks gewichtsvermindering (ongeveer 10 kg) bleef patiënte precordiale klachten houden waarvoor zij nitrobaat kreeg. Wegens duizeligheid, wegrakingen en pijn in de linker schouder bezocht zij in 1967 de neurologische polikliniek. Naast cervicale spondylarthrose waren er aanwijzingen voor vertebralisinsufficiëntie. In datzelfde jaar volgde een korte opname in de interne kliniek wegens plotselinge pijn in de borst die niet op nitrobaat reageerde. Een myocardinfarct of longembolie kon niet worden vastgesteld. Begin 1968 vond de neuroloog aanwijzingen voor paralysis agitans en adviseerde orphenadrine. Haar schouderlasten namen hierop af. Bij controle op de interne polikliniek in september 1969 klaagde zij over pas enkele dagen bestaande constante pijn in de maagkuil, trekkend naar de onderbuik. Al langer had zij last van misselijkheid en braakneigingen. Drie maanden tevoren had haar huisarts haar enterosalicyl gegeven wegens pijn in de borst. BSE 44 mm (medio 1968 12 mm). Wederom werd een misvormde bulbus duodeni gevonden en kreeg zij een bedrust-dieet-kuur voorgeschreven. Toen zij in februari 1970 onder verdenking op galstenen werd ingestuurd schreef een co-assistent dat patiënte nog steeds pijn in de bovenbuik had die naar de rug trok, en dat maaltijden daarop geen invloed hadden. Ook was zij misselijk en brakerig, was de eetlust sinds kort slecht en had zij een speciale afkeer van vlees. Er werd een BSE van 20 mm en een gewichtsvermindering van bijna 7 kg genoteerd. Bij palpatie van de bovenbuik gaf patiënte een bandvormige pijn langs de ribbenboog aan. De klachten van patiënte werden toegeschreven aan het gebruik van ophenadrine, wat geadviseerd werd te staken. Revisie leek niet noodzakelijk. Toen het patiënte, medio 1970, bij het uit bed stappen plotseling in de rug schoot met gevolg dat zij zich niet meer kon bukken, verwees haar huisarts haar naar een orthopedisch chirurg, die haar lumbale rugpijn toeschreef aan osteoporose en spondylolisthesis van L₄. Naast een corset kreeg zij decadurabolin en calciumlactaat voorgeschreven. Ook de masseur werd ingeschakeld. Haar klachten verergden desondanks, zij werd bedlegerig en in januari 1971, 66 jaar oud, werd zij per brancard wederom de interne polikliniek binnengereiden. Zij had pijn op de borst en voedsel wilde niet zakken. Zij was misselijk en braakte na

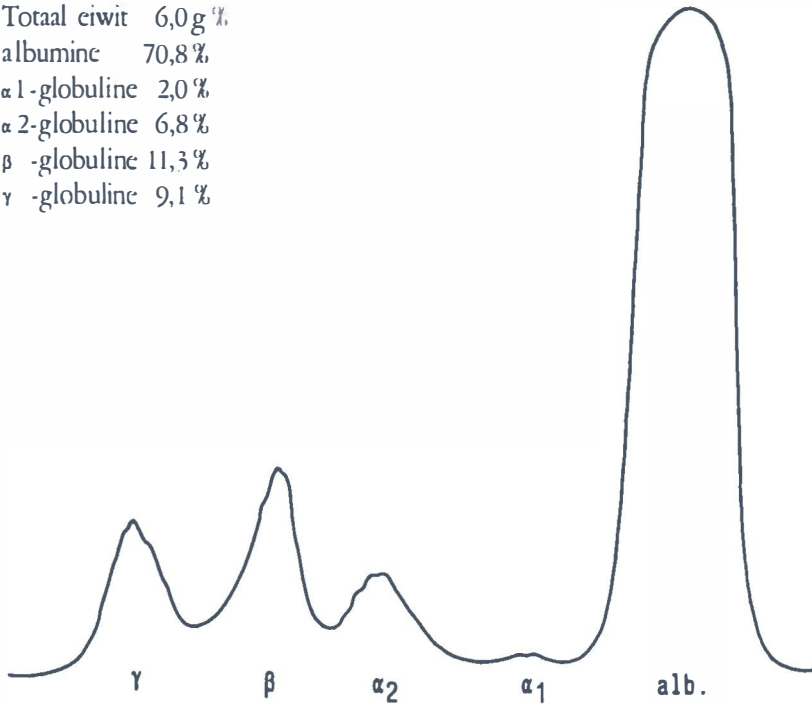
Patiënte 21: 1960 papirelectroforese.



Totaal eiwit 6,63gr%, albumine 57,0%. α_1 -globuline 5,7%. α_2 -globuline 11,2%. β -globuline 14,5%. γ -globuline 11,6%.

Patiënte 21: 1963 papirelectroforese.

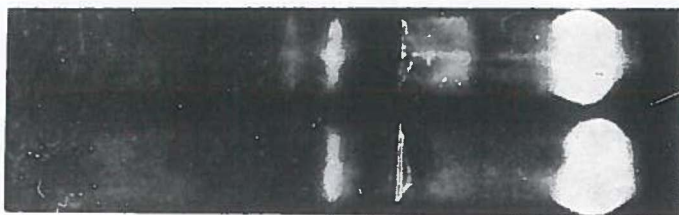
Totaal eiwit 6,0g %
albumine 70,8 %
 α_1 -globuline 2,0 %
 α_2 -globuline 6,8 %
 β -globuline 11,3 %
 γ -globuline 9,1 %



Met behulp van de Ouchterlonytechniek bleek IgG en IgM verlaagd te zijn en IgA verhoogd. Bij electroforese van vers serum in agar werd zoals doorgaans het geval is een complement (β 1C-globuline)-lijntje in het beta-gebied gezien. Aanwijzingen voor een paraproteïne werden niet gevonden (Dr. F. Westendorp Boerma).

patiënte 21

normal serum



Patiënte 21: 1965 papierelectroforese.

Totaal eiwit 7,11g%

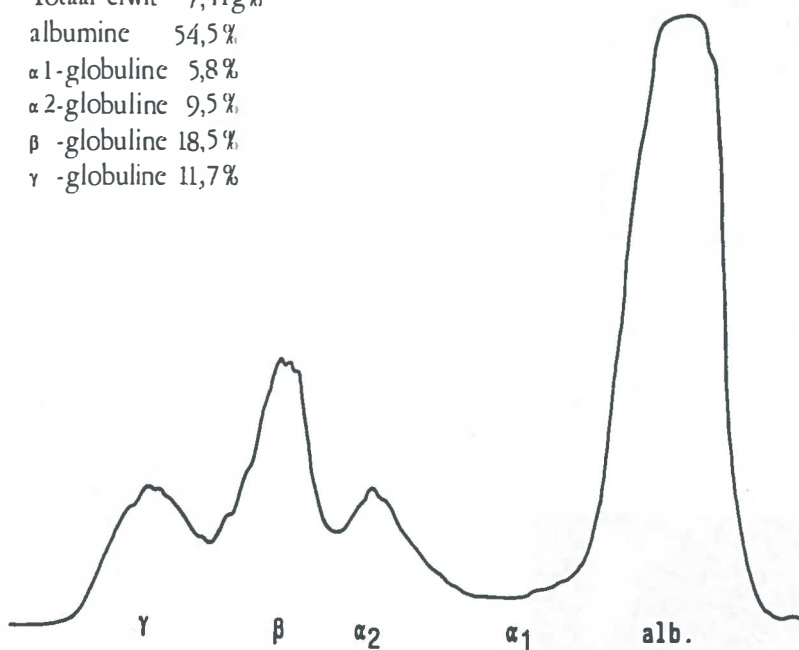
albumine 54,5%

α 1-globuline 5,8%

α 2-globuline 9,5%

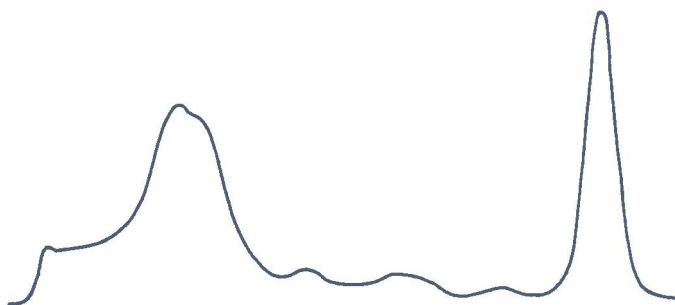
β -globuline 18,5%

γ -globuline 11,7%



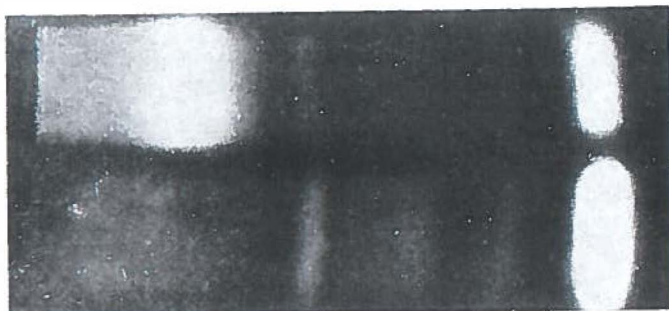
het eten. Alles wees op maligniteit hoog in de tractus digestivus. Patiënte maakte een zieke indruk, had een sputuminfectie en haar wervelkolom was drukpijnlijk. RR 180/90, gewicht 66 kg, BSE 127 mm, Hb 10,0 gr %. Bij röntgenologisch maag- en dunne darm onderzoek was de maagontleding gestoord, echter zonder dat er aanwijzingen waren voor ulcera of een ruimte-innemend proces. Een aanvullend gemaakt beenmergpreparaat gaf zeer veel en afwijkende plasmacellen te zien alsook plasmablasten. Onder de diagnose myelomatosis werd zij daarop in de interne kliniek opgenomen. Hematocriet 26 %, thrombocyten 69.000/mm³, leucocyten 5100/mm³, verdeling normaal. Geen okkult bloed in de ontlasting. Ureum 26 mg%, creatinine 1,0 mg%, calcium 12,4 mg%, fosfor 3,6 mg%, Bence Jones-proef negatief. In de 24-uurs urine zat 0,5 tot 1 gram eiwit hetgeen bij immuno-electroforese voornamelijk uit lambda ketens bestond. Totaal eiwit 10,0 gr%, dubbele band in het beta-gebied. Immuno-electroforese IgA λ -paraproteïne, IgG 225 mg%, IgM < 17 mg%. Cryoglobuline negatief. Plasmaviscositeit 4,9. Fundoscopie: verwijde venen, geringe worstvorming, enkele kleine bloedingen en exsudaten. Gestoorde stolselretractie, licht verlengde prothrombinetijd, fibrinogeen 172 mg%. Totaal lipoiden 303 mg%, cholesterol 106 mg%, beta-lipoiden \pm 2 à 3 maal verlaagd. Anti-betalipoproteïneactiviteit van het paraproteïne of complexen tussen paraproteïne en beta-lipoproteïnen konden immunochemisch met de Ouchterlony-techniek niet worden aangetoond (Noseda 1971). Het skelet vertoonde röntgenologische multipele ophelderingen. Verschillende thoracale en lumbale wervels waren versmald. De neuroloog vond geen duidelijke radicaire prikkeling

1970 cellulosepolyacetaatelectroforese.



patiënte 21

normaal serum



Totaal eiwit 9,9gr%, albumine 36,1%, α 1-globuline 2,8%, α 2-globuline 7,2%, β -globuline 47,8%, γ -globuline 6,1%.

bij patiënte. Door flinke hydratatie normaliseerde het bloedcalciumgehalte snel. Reeds een week na het instellen van cytostatische therapie met melfalan (5 mg dd) verminderde de pijn en kon patiënte zelf rechtop gaan zitten. Na 14 dagen kon zij enkele stappen in de loopfiets doen. Het aantal thrombocyten steeg. Na 2 maanden werd zij met continue melfalandosering (2 mg) en natriumfluoride ontslagen naar een verpleegtehuis in haar woonplaats. In mei 1971 trad een spontaanfractuur van de rechter bovenarm op en in juni een spontane collumfractuur welke beide voorspoedig genazen na bestraling. Patiënte bleef zonder veel pijn in wisselende mate bedlegerig en maakte meerdere malen luchtweginfecties door. Zij overleed in februari 1972. Obductie werd niet verricht.

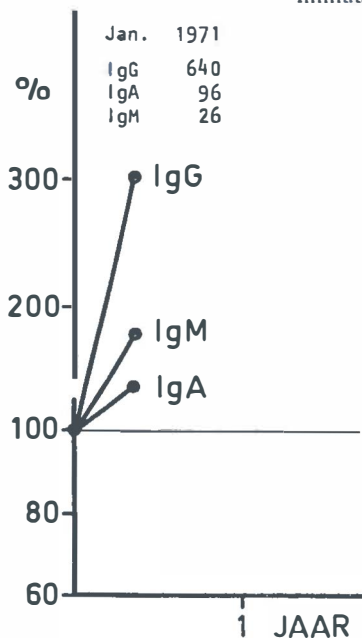
Familie: zuster (21II1): spaanse griep, maagoperatie, keelontsteking met bloedvergiftiging; zoon (21II3): maagklachten.

Patiënte 22, IN 88464

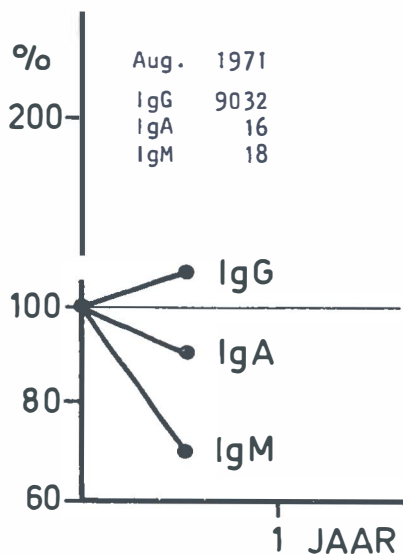
Met een half jaar bestaande lage rugpijn bezocht deze in 1911 geboren vrouw januari 1971 een internist. Zij had vooral last bij zitten en de laatste 8 weken bespeurde zij toenemend krachtsverlies in beide benen. De internist vond röntgenologisch haar eerste lumbale wervel afwijkend. Hij verwees haar naar een neuroloog die bij lumbaalpunctie een totale stop in het ruggemergskanaal vaststelde (Liquoreiwit 1275 mg %). Wegens snelle progressie van de neurologische verschijnselen liet deze haar na 5 dagen in de neurochirurgische kliniek opnemen. Zij was incontinent geworden voor faeces en urine. Haar benen waren naar distaal toenemend paretisch tot paralytisch, ook de pijnzin en diepe sensibiliteit waren gestoord. Haar rechterbeen was daarbij gezwollen en cyanotisch. Wervelkolom en ribben waren drukpijnlijk. Röntgenologisch was de eerste lumbale wervel (L₁) wigvormig gecompriëerd, waarbij het linker boogvoetje ontbrak. BSE 50 mm, alk.fosf. 5,9 E Bessey, zure fosf. 0,65 E Bessey, totaal eiwit 6,3 gr%, verlaagde gammafractie. Met Proteusbacteriën geïnfecteerde urine en proteïnurie; nierfunctie normaal. Op 19-1-1971 werd laminectomie verricht waarbij bleek dat de wervelbogen van L₁ en L₂ doorwoerd waren met glazig bruin weefsel dat het spinaalkanaal opvulde met verdringing van de duraalzak. Op een biopsie hieruit (71 T 0481) werd de diagnose plasmocytoom gesteld. Post-operatief trad geen verbetering op in het neurologisch beeld, zij kreeg furadantine voor de urineweginfectie en acenocoumarine vanwege de kuitvenethrombose. Op 29-1-1971 werd zij voor verdere behandeling naar de hematologische afdeling van de interne kliniek overgeplaatst. Aanvullend röntgenonderzoek, voor zover mogelijk, bracht nog ophelderingen in beide femora aan 't licht en afwijkingen van de 11e en 12e thoracale wervel. Haar proteïnurie (ongeveer 8 gram per 24 uur) bleek bij elektroforese en immuno-electroforese voor ongeveer 80 % uit albumine en 15 % uit kappa ketens te bestaan. Er was geen hypercalciurie. Er bestond volledige areflexie van de blaas. Het gelukte uiteindelijk met pilocarpine en manueel leegdrukken van de blaas de incontinentie op te heffen. Er ontwikkelde zich een flinke decubitis en een verblijfs catheter bleek onvermijdelijk. Kort na opneming maakte zij een pneumococceninfectie van de luchtwegen door en naderhand had zij herhaalde koortsperiodes t.g.v. opflikkerende urineweginfecties. Continue cytostatische therapie met melfalan moest na een maand wegens leucopenie en thrombopenie gestaakt worden. Omdat met intensieve fysiotherapie enige verbetering van haar motoriek optrad werd besloten het gebied van de dwarslaesie na te bestralen. Na 1600 rad (telecobalttechniek) moest dit worden gestaakt vanwege ernstige granulocytendaling. Na een maand (begin mei) werd zij naar een verpleegtehuis in haar woonplaats overgebracht. Zij is vermoedelijk niet lang daarna verleden. Obductie werd niet verricht.

Familie: broer (22II3): chronisch hoesten; zuster (22II7): diabetes mellitus.

Immuunglobulinespiegels



Patiënte 22



Patiënt 23

Patiënt 23, IN 90737

Deze, in 1896 geboren man, bezocht 20-1-1971, na een val, de polikliniek chirurgie, alwaar een fractuur van zijn linker clavicula werd geconstateerd. Behoudens herniotomie rechts was hij nooit ernstig ziek geweest. Een week later bleek bij controle, ter plaatse van de fractuur, een vaste sinaasappelgrote zwelling te zijn ontstaan. Nader onderzoek was noodzakelijk maar wegens familie-omstandigheden werd hij op zijn verzoek te Nijmegen in de chirurgische universiteitskliniek opgenomen. Daar werd na voorbestraling een biopsie genomen waarop de patholoog-anatoom geen duidelijke diagnose kon stellen. Mottige botstructuur op de schedelfoto (BSE 152 mm) deed het vermoeden rijzen dat patiënt aan de ziekte van Kahler leed. Hij werd overgeplaatst naar de interne afdeling van het Radboud Ziekenhuis alwaar dit vermoeden bevestigd werd. Naast hypalbuminemie in het serum en geconcentreerde urine had patiënt een IgG γ -paraproteïne. Er was geen Bence Jones proteinurie. In het beenmergpunctaat zaten veel plasmacellen. Hb 9,0 gr%, mH 26 %, thrombocyten 90.000/mm³. Aanvankelijk hield men het op een solitair myeloom en werd patiënt op het linker sleutelbeen bestraald met een berekende haarddosis van 3600 rad.

Later werd deze diagnose gewijzigd in diffuse myelomatosis en kreeg hij intermitterend melfalan voorgeschreven, in combinatie met een anabool preparaat. Het thrombocytenaantal normaliseerde. Van juni 1971 af kwam hij onder controle van de polikliniek hematologie van de Interne kliniek (A.Z.G.). De nu continu laag gedoseerde cytostatische therapie moest reeds snel worden aangepast wegens optredende beenmerginsufficiëntie. Patiënt bleef klagen over pijn in de onder-

benen, zonder dat röntgenologisch duidelijk botdestructie aantoonbaar was. Wel bestond er ernstige spondylarthrosis en coxarthrosis. Hij was snel moe en beklemd. In januari 1972 werd hij wegens anemie voor bloedtransfusies opgenomen. Bij onderzoek had hij lumbaal kloppijn. Röntgenologisch waren er nu duidelijke uitbreidingen van skeletlaesies in schedel, schouderbladen, sleutelbeenderen, humeri en femora. De wervelkolom was osteoporotisch met lumbaal versmalling van intervertebrale ruimten. Bij contrôle in februari klaagde hij over rugpijn, die door de dijen naar de schenen trok. Pas na twee maanden bleek röntgenologisch de tweede lumbale wervel ingezakt te zijn en de osteoporose in ernst toegenomen. Na transfusies in maart werd hij in april wederom hiervoor opgenomen. Enige tijd na inlopen van het bloed ontstond hoge temperatuur. De transfusie werd gestaakt maar de koorts bleef. Er trad hypotensie en stupor op en hij overleed de volgende dag. Uit een bloedkweek groeide *Escherichia coli*. Obductie werd niet verricht. Familie: broer (23112): chronisch hoesten.

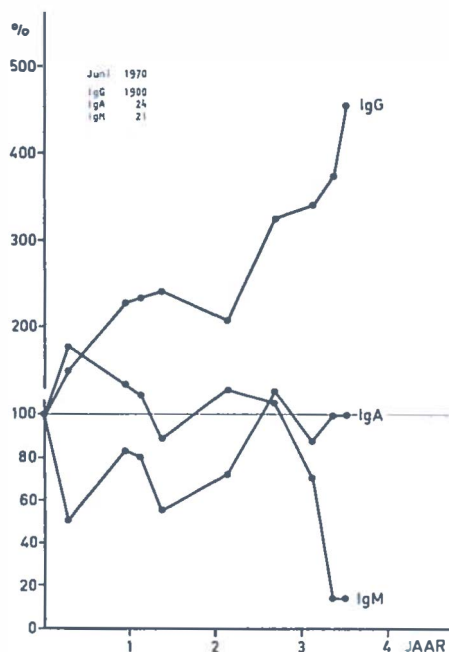
Patiënt 24, IN 84997

Deze in 1901 geboren fabrieksmachinist kreeg in het voorjaar van 1970 bij spitten in zijn tuin plotseling pijn in de rug en bovenbuik met uitstraling naar de liezen. Recht zitten kon hij niet goed meer. Toen na een week of tien deze deze klachten nog niet verdwenen waren bezocht hij zijn huisarts, die hem naar de interne polikliniek verwees. Zijn voorgeschiedenis vermeldde een BII-maagresectie in 1942, appendectomie in 1962 terwijl in 1965 elders bij hem galstenen waren aangetoond. Het lichamelijk onderzoek, met name ook van de rug, leverde behoudens een wat tonvormige thorax geen afwijkingen op. Hij had geringe bloedarmoede zonder aanwijzingen voor bloedverlies, licht verhoogde alkalische fosfatase (4—5 E Bessey), IgG γ -paraproteïnemie zonder Bence Jones proteïnemie, relatieve lymfocytose en kalkarmoede van het skelet waarbij de 3e lumbale wervel een viswervel aspect had. Alhoewel het beenmergpunctaat enige toename van plasmacellen liet zien werd de diagnose myelomatosis niet gerechtvaardigd geacht. Op indometacine verbeterden zijn ruglasten. Mei 1971 stuurde zijn huisarts hem vervroegd ter contrôle wegens enkele weken bestaande heftige bovenbuikspijn die naar de rug trok. Braken bracht soms verlichting. Bij onderzoek gaf hij drukpijn in de bovenbuik aan, was 5 kg vermagerd en had okkult bloed in zijn ontlasting. Röntgenonderzoek liet een kleine hernia diafragmatica zien terwijl ook de aanvoerende lis zich met contrast vulde. Met dieet en houdingsadviezen verbeterden aanvankelijk zijn klachten maar namen naderhand, evenals de vermagering, weer toe. Toen medio augustus zijn beenmergpunctaat stampvol polymorfe en atypische plasmacellen bleek te zitten en zijn skelet sterke toename van de osteoporose toonde, met afplatting van de 6e t/m 8e thoracale wervel, leek de diagnose diffuse myelomatosis onontkoombaar. Inmiddels was gebleken dat zijn paraproteïnespiegel in het verloop van een jaar was verdubbeld. Alleen in gecontreeerde urine waren vrij kappa ketens zwak aantoonbaar. Na klinische observatie werd in november 1971 begonnen met continue cytostatische behandeling met melfalan, gecombineerd met natriumfluoride. Wegens thrombopenie werd na 3 maanden overgegaan op intermitterende stootsgewijze toediening van melfalan, welke herhaalde malen uitgesteld en aangepast moest worden vanwege steeds terugkerende thrombopenie, in september 1972 een maal met ernstige purpura en huidbloedingen. Patiënt, die in het voorjaar van 1971 al eens bronchitis had doorgemaakt met duidelijke obstructieve verschijnselen, ging in toenevende mate klagen over benauwdheid 's ochtends, bij inspanning en bij koude. Cholinetheophyllinaat en promethazine brachten hierin verbetering. Hoewel hij nooit geheel zonder rugpijn was, de paraproteïnespiegel bleef stijgen en de osteoporose röntgenologisch toenam was zijn algehele toestand in 1973 redelijk te noemen totdat hij in 't najaar opnieuw heftige rugpijn kreeg met kloppijn op de eerste lumbale wervels die röntgenologisch duidelijk versmald waren. Neurologische verschijnselen waren er niet en lokale röntgenbestraling deed de pijn geheel ver-

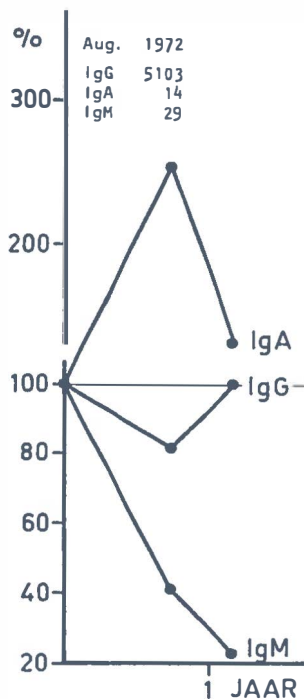
dwijnen. 7 december moest hij opnieuw opgenomen worden met plotseling ontstane bronchopneumonie rechts gepaard gaande met hypotensie. Deze toestand bleek niet corrigeerbaar en hij overleed de dag daarop. Obductie werd geweigerd.

Familie: zuster (24II9): chronisch hoesten; zoon (24III3): nefrectomie na nierontsteking, maagoperatie.

Immuunglobulinespiegels



Patiënt 24



Patiënt 25

Patiënt 25, IN 91720

Een 51-jarige kantoorbediende, die begin september 1971 van de afdeling orthopedie naar de interne polikliniek verwezen werd onder verdenking van wervelmetastasen. December 1970 had hij na tillen van zijn adipeuze verlamde vrouw pijn onder in de rug gehouden, waarvoor zijn huisarts hem fenylobutazon-tabletten en procaïne/coffeïne injecties gaf. Aanvankelijk ging het beter maar in april „vertilde” hij zich opnieuw. In de zomermaanden, na 6 weken bedrust, volgend op een spermatocèle-operatie, was de rugpijn verdwenen maar keerde, eenmaal ter been zijnde weer terug. De pijn straalde niet uit maar verergerde bij bukken, hurken, hoesten, persen en draaien van het hoofd. De laatste 3 maanden gebruikte hij naast fenylobutazon, 10 tot 12 tabletten Chefarine 4 (¹) per dag. Lopen ging steeds moeilijker en hij had het gevoel dat „alles los zat in de rug”. Reeds van kindsbeen af, was patiënt 's winters vaak verkouden met droge hoest en piepen. In 1930 onderging hij appendectomie, in 1944 tonsillectomie, welke

laatste operatie gecompliceerd werd door middenoor- en nierontsteking. In 1967 liet hij zich aan aambeien opereren. Bij onderzoek bleek patiënt zich moeilijk uit liggende houding op te kunnen richten, de lendelordose was verstreken en de lange rugspieren waren drukpijnlijk. Er was kloppijn laag lumbaal en drukpijn op het sternum. BSE 35 mm, Hb 10,5 gr%, mH 42%, leucocyten 3700/m³, relatieve lymfocytose. In het serum bleek een IgG γ -paraproteïne aanwezig, met relatieve hypalbuminemie en verlaagde IgA en IgM-spiegel. Het serum calcium-, ureum- en creatininegehalte waren normaal. Bence Jones-proef negatief, echter in geconcentreerde urine waren albumine en kappaketen aanwezig. Een beenmergpunctaat toonde veel pathologische plasmacellen. De man werd ter behandeling in de interne kliniek opgenomen. Met ruime vochttoevoer verbeterde zijn klaring van 50 tot 100 ml/min. Hij had proteïnurie van ongeveer 0,5 gr per 24 uur. Reeds 10 dagen na instellen van continue cytostatische therapie met melfalan (5 mg dd) nam zijn rugpijn af en kon hij worden gemobiliseerd. Een maand na ontslag uit de kliniek moest de cytostatische therapie tijdelijk worden gestaakt, wegens leucopenie, om later in aangepaste dosis weer te worden hervat. Lopen ging aanvankelijk moeizaam, maar verbeterde toch en in augustus 1971 fietste hij weer. In het verloop van dat jaar steeg de BSE en het totaal eiwitgehalte echter geleidelijk. Naast melfalan gebruikte hij een brandnetelpreparaat en naderhand nog poeders „met handleiding” van een arts uit Boekarest. In december 1972 was bloedtransfusie wegens anemie noodzakelijk. Geleidelijk verminderde zijn eetlust en werd hij misselijk. Ook kreeg hij toenemend pijn laag lumbaal. Sedert maart 1973 bleef hij door griep, gecompliceerd door thrombophlebitis, bedlegerig en werd eind april met hypercalciëmie, verminderde nierfunctie en een sputuminfectie, opgenomen. De neuroloog vond geen afwijkingen. Röntgenologisch waren de skeletlaesies duidelijk in omvang toegenomen. Met ruime vochttoevoer, 20 mg prednison dd en fosfaatpoeders trad geen bevredigende daling van het serumcalcium op. Dit daalde pas na 4 dagen hoge dosis prednison en melfalan. Heel geleidelijk raakte patiënt weer op de been. Zijn toestand was redelijk tot begin september toen de botpijnen weer toenamen. Op 23 september kreeg hij keelpijn met misselijkheid en braken. De volgende morgen bleek hij bewusteloos en in shock. Een thoraxfoto toonde beiderzijds in longen diffuus vlekkeg tekening. Patiënt overleed kort daarop. Uit een bloedkweek groeide *Diplococcus pneumoniae*. Obductie werd niet toegestaan.

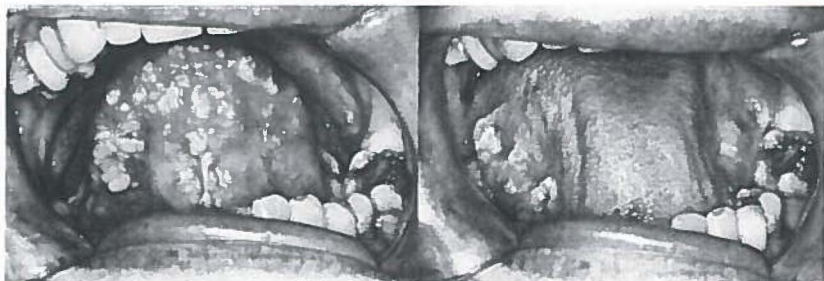
Patiënte 26, IN 93856

Medio 1970 werd deze, op dat tijdstip 53-jarige vrouw door haar huisarts naar de zenuwarts verwezen wegens al lang bestaande pijn onder in de rug, die uitstraalde in beide benen. Sedert een half jaar had zij daarbij tevens pijn in beide schouders, die langs de binnenzijde van haar bovenarmen trok, en die verergerde bij heffen en inspannende bezigheden. Naast haar huishouding vervulde zij een representatieve functie op het plaatselijke gemeentehuis. Haar voorgeschiedenis vermeldde curettages in 1960 en 1962 wegens hypermenorrhoea, waarbij hyperplastisch uterusslijmvlies was gevonden. In september 1962 werd daaraan sluitend uterus-extirpatie verricht, waarbij tevens de linker adnexa, een cysteus rechter ovarium en een met de omgeving verkleefde appendix werd verwijderd. Pathologisch-anatomisch onderzoek van het ovarium toonde cysten passend in het syndroom van Stein-Levinthal, de appendix liet een resttoestand na ontsteking zien. Enkele dagen postoperatief ontstond een bloeding in het operatiegebied, waardoor transfusie noodzakelijk was. In 1967 had zij met een pijnlijke linker onderarm de chirurg bezocht, die echter geen afwijkingen kon vinden. Peesschedeontsteking vermoedend, gaf hij haar novocaïne-hydrocortisoninjecties ter plaatse, waarop haar klachten verbeterden. De neuroloog, die geen afwijkingen kon vaststellen duidde haar lumbago en brachialgie als zijnde psychogeen van aard. Hij schreef haar fysische therapie voor. In november van dat jaar bezocht zij hem weer wegens toenemende duizeligheidsklachten. Haar EEG bleek vrij sterk diffuus gestoord met irritatieve

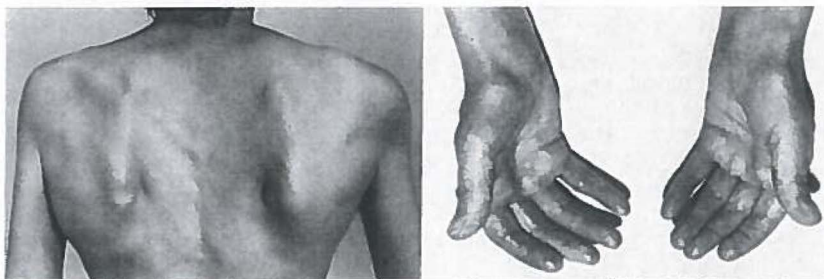
afwijkingen beiderzijds frontotemporaal. Ondanks 3x daags 25 mg amytryptiline bleef zij klagen; een in december 1970 gemaakt EMG toonde enige denervatie in de linker bicepsspier, desondanks waren de haar behandelende artsen van mening dat haar klagen voornamelijk een karaktertrek was. April 1971 bezocht zij op eigen initiatief de in haar provincie werkzame reumatoloog. Naast de rug- en schouderpijnen, waren ook haar liezen en knieën pijnlijk geworden. Er was bewegingsbeperking van de armen en vooral in haar linker hand had zij veel pijn. Zij was moe, kon 's nachts van de pijn vaak niet slapen, had ochtendstijfheid in de gewrichten, bespeurde krachtsverlies en was overgevoelig voor koude. Bij onderzoek bestond er door pijn beperkte beweeglijkheid in de heupgewrichten, er was een sterke bewegingsbeperking in de linker schouder terwijl de voorzijde van de rechter schouder een vastelastische zwelling vertoonde. Ook haar polsen waren gezwollen. Zij kon haar rechter elleboog niet strekken. Handen, voeten en polsen waren drukpijnlijk. Laboratoriumgegevens: BSE 7 mm, Hb 12,5 gr %, AST 560 E, reumareacties negatief. Röntgenologisch: wat vlekkelijke ontkalking van de linker pols. De reumatoloog kon geen bevredigende diagnose stellen en atypisch verlopende reumatoïde arthritis veronderstellend schreef hij haar fenylbutazon voor. Haar klachten bleven echter toenemen, zij kreeg een dof gevoel in beide armen, die evenals de benen wat oedemateus werden. De therapie werd uitgebreid met zoutarm dieet, hydrochlorothiazide en indometacine. Patiënte, die, door haar bezoek aan de reumatoloog, reeds in onmin geraakt was met haar zenuwarts, begon nu ook tegen de eerstgenoemde en haar huisarts te ageren. In juni 1971 waren haar handen geleidelijk aan gezwollen en gevoelloos geworden met flexiecontracturen in de metacarpophalangeaalgewrichten. Haar BSE was evenals het verdere klinisch chemische onderzoek, normaal, behoudens een wat laag uitvallend totaal eiwitgehalte van 6,0 gr %. Het ziektebeeld vertoonde kenmerken van sclerodermie, wat de reeds genoemde reumatoloog deed besluiten haar met een lage dosis prednison, vit.B, chloroquine, indometacine en furosemide te behandelen. Patiënte meende enige verbetering te bespeuren doch behield het pijnlijke dove gevoel aan de handen. In september 1971 verscheen zij op de neurologische polikliniek. Er was bewegingsbeperking in alle gewrichten. De atrofie van de duimvuisen als ook de sensibiliteitsstoornissen in het gebied van de nervus medianus wezen op sympathicusdystonie waarvoor men haar Hydergine (R), Princi-B (R) en fysieke therapie voorschreef. Bij controle in oktober zei zij dat het met haar handen „niet achteruit ging”, maar ze was hees geworden en kreeg last van een dikke tong en haaruitval. Een daaraanluitend gemaakt EMG paste bij een ernstig carpale-tunnelsyndroom, reden om haar naar de neurochirurg te verwijzen. Deze, geïmponeerd door de ernstig invalide vrouw, bewerkstelligde dat zij in januari 1972 op de reumatologische afdeling van de interne kliniek werd opgenomen. Het laatste half jaar was zij ongeveer 10 kg vermagerd. Bij onderzoek vielen de zwelling van schouder-, pols- en kniegewrichten op. Er was flexiedwangstand in alle gewrichten. Haar droge schilferige huid was op de vingers strak en atrofisch. Haar tong was verdikt met aan de onderzijde witte knobbels. Ook waren er elastische zwellingen submandibulair. Lever en milt waren niet palpabel. BSE 20 mm, Hb 12,2 gr %, mH 44 %, calcium 11,5 mg % en fosfor 3,7 mg %. De lever- en nierfunctie waren normaal. Totaal eiwit 6,1 gr %, albumine 67,6 %, α_1 -globuline 4,4 %, α_2 -globuline 11,7 %, β -globuline 11,7 %, γ -globuline 4,7 %. Hoewel urine-onderzoek met de Albustix (R) negatief was bleek zij toch 4 tot 8 gram eiwit per 24 uur uit te scheiden. Bence Jones-proef negatief. Stolling: geen afwijkingen. Bij immuno-electroforese op geconcentreerde urine: kappa-proteïnurie. Sternum: veel perifere bloed, enkele plasmacellen; cytocentrifugepreparaat: stampvol goed gedifferentieerde plasmacellen, veel meerkernigen en opvallende kernsegmenteringen. IgG 420, IgA 14 en IgM 14 mg %. Röntgenologisch was haar skelet osteoporotisch en waren er cysteuzoophelderingen in phalanges, carpalia, rond schouder- en kniegewrichten en proximaal in de femora. Rectumbiopsie: geen afwijkingen. Biopsie uit tong en gewrichtskapsel: amyloïdosis. Voldoende vochttoevoer was reeds genoeg om de

geringe hypercalciëmie op te heffen. In maart 1972 werd begonnen met een continue dosering melfalan. De prednison die zij bij opneming gebruikte was gecontinueerd. Haar proteïnurie verminderde hierop na 4 weken tot 3 gram, na 20 weken tot 1 gram per 24 uur. De gewrichtszwellingen namen wat af en met intensieve fysische therapie nam de bewegelijkheid in haar gewrichten wat toe. Haar tong bleef dik en haar heesheid verdween niet. Omdat zij pijn bleef houden van haar handen werden in augustus 1972, onder kapnarcose omdat intubatie niet mogelijk was, beiderzijds de sterk verdikte ligamenti carpi transversum door de neurochirurg gekliefd. Alhoewel postoperatief de pijn verdwenen was keerde de sensibiliteit in haar handen niet terug. In september kon patiënte, enigermate gemobiliseerd, naar huis. Bij controle in oktober bleek zij scheef te lopen. Zij zei dat heur haar weer groeide. Bij onderzoek werd hypertensie vastgesteld en bleek haar lever 3 vingerbreedten vergroot en haar milt even palpabel. Een bekkenfoto liet destructie van de linker femurhals zien. De nierfunctie was normaal. In februari liep zij na plotseling ontstane pijn in de rechter heup weer recht. Het slikken ging moeilijker en zij kreeg weer pijn in haar handen. Haar milt was nu duidelijk vergroot. De reeds in december ingestelde antihypertensieve therapie had weinig resultaat. Patiënte, die klinisch achteruit ging, vertrok eind mei 1973 met haar echtgenoot naar Londen om bij de chinese arts Siouw een behandeling met acupunctuur te ondergaan. Kort daarop echter, schreef haar echtgenoot dat hij nog geen merkbare resultaten waarnam. Haar toestand bleef daarna vrijwel stationair.

Familie: broer (26II2, IN 96898): in 1972 proefthoracotomie rechts i.v.m. tumor in RBK van de long (P.A. diagnose: partim carcinoma, partim adenocarcinoma, partim cylindroma bronchiale).

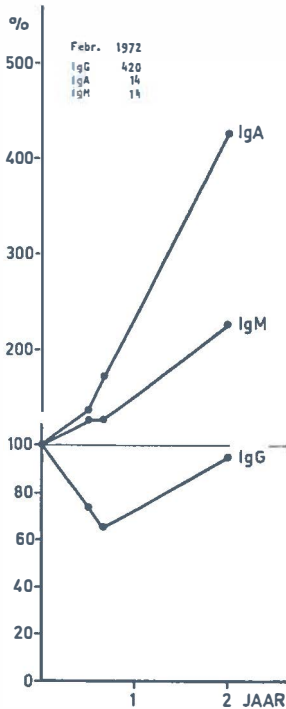


Patiënte 26: Macroglossie met duidelijke amyloïdafzetting aan onderzijde tong en afdrucken van kiezen.

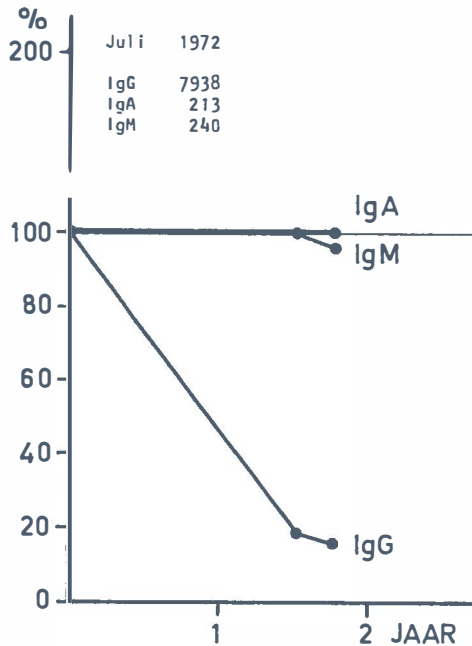


Patiënte 26: Door amyloïdosis veroorzaakte zwellingen van de gewrichtskapsels met als gevolg „shoulder pads” en het carpal tunnel syndroom.

Immuunglobulinespiegels



Patiënte 26



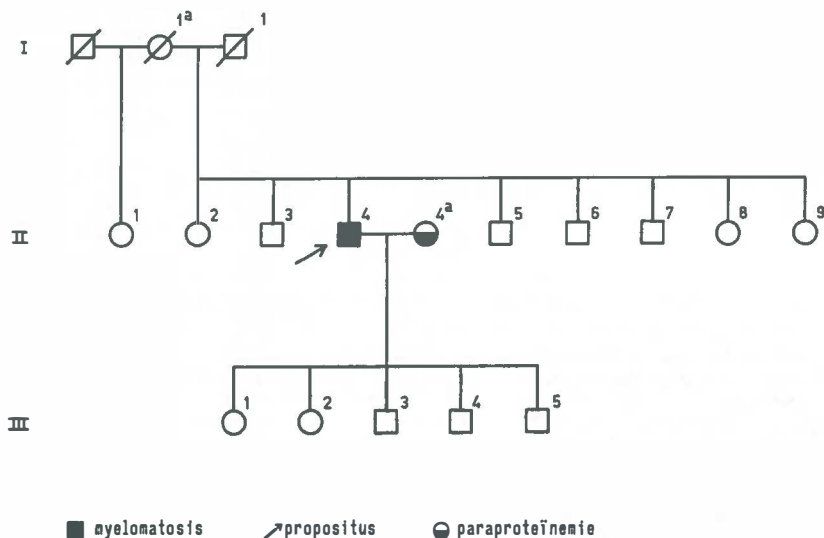
Patiënt 27

Patiënt 27, IN 96643

Deze in 1906 geboren veehouder bemerkte begin mei 1972 een pijnlijke zwelling voor het linker oor. Toen hij een keer diep gaapte knapte daar iets in zijn kaak. Aanvankelijk nam de zwelling in grootte toe maar bleef nadien stationair. Hij werd in de chirurgische kliniek opgenomen alwaar röntgenologisch een spontaanfractuur van linker mandibulahelft werd vastgesteld, met aanvreting van het bot. Onderzoek van neuskeelholte en een sialogram leverden geen afwijkingen op. Wel had hij op de thoraxfoto een tumor van rechter thoraxwand. Op een boorbiopsie uit de kaaktumor werd de diagnose plasmocytoom gesteld (72 T 3807). Voor verdere behandeling werd patiënt naar de interne afdeling verwezen. Hij vermeldde daar sedert een half jaar sneller moe te zijn en wat pijn in linker bovenbeen te hebben. Een zieke indruk maakte hij niet. Naast de harde zwelling aan de kaak had hij een ovale zwelling onder rechter scapulapunt, droeg een gebitsprothese, had eczeem aan beide handen en een laterale liesbreuk links. In 1969 onderging hij appendectomie en maart 1971 werden neuspoliepen bij hem verwijderd. BSE 73 mm, Hb 13,5 gr %, mH 41 %, totaal eiwit 8,7 gr %, immuno-electroforese: IgG λ -paraproteïne, radiale immunodiffusie: IgA 213 mg %, IgM 240 mg %, geen hypercalciëmie, creatinine-klaring 109 ml/min, ongeveer 300 mg eiwit in 24 uurs urine, wat uit IgG, kappa en lambda ketens bestond.

In het beenmergpunctaat veel polymorfe plasmacellen. Skeletfoto's toonden een haard in linker acetabulum en een tumor met spontaanfractuur van de 7e rib rechts achter. Besloten werd de mandibula en acetabulumhaard elk met 3600 rad te bestralen (telecobalt-techniek), en hem daarna op geleide van het bloedbeeld stootsgewijs melfalan toe te dienen. Onder de bestraling nam de kaakzwellling af en verminderde de moeite in het linkerbeen. In november 1972 bleken in 2e en 4e rib links ook ophelderingen te zitten. Het totaal eiwit en de BSE daalden echter en eind maart 1973 was de paraproteïnemie vrijwel verdwenen. Juni d.a.v. kreeg hij weer wat pijn in de linker heup en been. Nu zat in het os ileum links een groot osteolytisch defect met uitbreiding naar het sacroiliacaal gewricht. Tevens was er een opheldering in rechter collum femoris. BSE 36 mm, totaal eiwit 7,6 gr %, γ -globuline 19,6 % (was 45,9 %). Januari 1974 was zijn algemene toestand echter nog steeds bevredigend te noemen.

Familie: zuster (27II9): vermoedelijk pernicioze anemie; dochter (27III1): 2 x geopereerd voor nierstenen; dochter (27III2): hyperthyreoïdie.

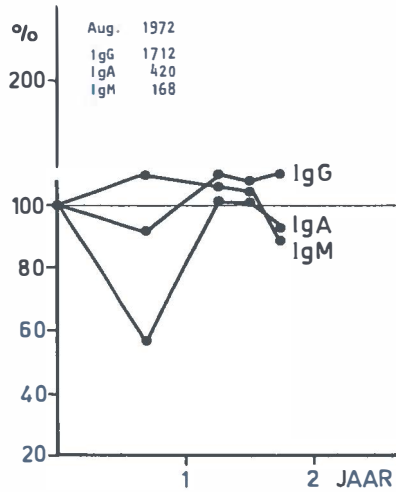


Familie 27.

Patiënte 27II4a, echtgenote van patiënt 27, IN A5945

Een in 1905 geboren vrouw, bij wie tijdens dit familie-onderzoek een IgG λ -paraproteïne werd vastgesteld. Zij was bij de afdeling oogheelkunde onder behandeling met staar. In 1950 onderging zij appendectomie. Klachten had zij niet en bij fysisch onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. BSE 49 mm, IgA 448 mg %, IgM 180 mg %. Skeletfoto's toonden wat spondylosis en discusdegeneraties op diverse niveaus. Het beenmergpunctaat liet duidelijke toename van het aantal plasmacellen zien, vele ook met fijnmazige kern en nucleoli. Bence Jones-proef negatief. Geen hypercalciëmie, normale nierfunctie. Patiënte blijft onder contrôle, haar immuunglobulinespiegels worden op regelmatige tijden bepaald.

Immuunglobulinespiegels



Patiënte 27II4a.

Patiënt 28, 1N 96450

Een 72-jarige caféhouder in ruste, die begin juni 1972 vanwege 3 weken bestaande, stekende pijnen in de borst naar de interne polikliniek verwezen werd. Van september 1971 af had hij steeds vaker terugkerende luchtweginfecties met opgeven van groen sputum, die goed reageerden op antibiotica. Daarbij weinig kortademigheid of piepen, nooit bloed opgegeven. Zes weken tevoren fietste hij nog, daarna was zijn actieradius steeds meer beperkt geworden en bleef hij vaak te bed. Hij was vermagerd; zijn eetlust was al een tijd slecht. Vijftien jaar tevoren had hij een karkas in de nek gehad. Het lichamelijke onderzoek en de thoraxfoto leverde bij deze forse, vitale man geen duidelijke aanknopingspunten op; met name waren er geen ribfracturen; ECG normaal. In het eiwitpectrum werd echter een paraproteïne gevonden. Na overleg met zijn huisarts werd tot opname besloten, omdat hij inmiddels 4 dagen na polikliniekbezoek, vrij plotseling verward en volledig bedlegerig geworden was. Eenmaal opgenomen bleek hij suf en uitgedroogd, gaf groen sputum op en had vage kloppijn mid-thoracaal op de wervelkolom. Hij kon niet recht zitten. Op de pharynxbogen werd *Candida albicans* gezien (en gekweekt). Hij was sterk gedesoriënteerd en plukte aan de dekens. De neuroloog vond frontale katarone trekjes en een positieve zuigreflex. Hij schreef dit toe aan dementering. EEG diffuus te traag, hersenscintigram normaal. BSE 60 mm, Hb 13,6 gr %, mH 38 %. Normaal aantal leucocyten en trombocyten. Normale nierfunctie (klaring 80 ml/min), geen hypercalciëmie. Immuno-electroforese: IgA κ -paraproteïne en kappa ketens in de urine, IgG 1087 mg %, IgM 23 mg % (Mancini), totaal eiwit 7,4 gr %. Het beenmergpunctaat zat vol plasmacellen, gedeeltelijk in groepjes. Plasmaviscositeit 2,3, bloedsuiker nuchter 144 mg %. Zijn skelet was kalkarm met spondylarthrosis, coxarthrosis en ontbrekende boogvoetjes van 7e en 8e thoracale wervel met onderbreking der dekplaten. Kort na opname kreeg hij in 4 dagen een stoot melfalan (60 mg). Het sputuminfect werd met ampicilline bestreden en een later

optredende urineweginfectie met sulfamethazol. Patiënt werd toenemend angstig, verward en raakte incontinent voor faeces en urine. In een poging deze onhoudbare toestand te doorbreken werd hij, onder analgetica en met het risico van thoracale dwarslaesie, voorzichtig gemobiliseerd. Tegen de verwachting in ging hij uit eigen kracht lopen en werd psychisch weer normaal. Daar skeletfoto's uitbreiding van het proces in de thoracale wervels lieten zien werd hij kort voor ontslag daarop bestraald (2000 rad). Hij ging zonder pijn eind juli naar huis. Onder controle van het bloedbeeld kreeg hij vervolgens éénmaal per maand, in 6 dagen, een stoot melfalan (90 mg). Het hemoglobinegehalte daalde geleidelijk. Wegens optredende leucopenie werden de tussenpozen in het cytostatische regime langer. Medio oktober bleek hij verslechterd. Hij was moe. Toen hij een week later opgenomen werd voor bloedtransfusie (Hb 9,5 gr %) rochelde hij en hoestte onvoldoende op. Hij was niet gedecompenseerd. Een dag of tien daarna, thuis, overleed hij. Er werd geen obductie verricht.

Familie: zuster 28II6): geopereerd aan „gynaecologische” tumor; zuster (28II9): diabetes mellitus; broer (28II9): apoplexie; dochter (28IIII): hyperthyreoïdie; zoon (28II2): chronisch hoesten.

Patiënte 29, IN 96542

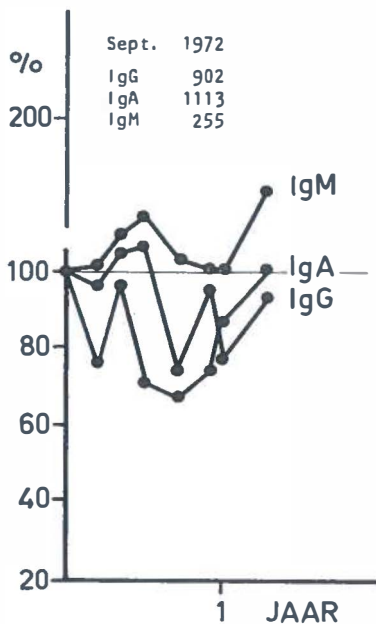
Een in 1913 geboren vrouw, die in juni 1972 wegens verhoogde bloedingsneiging de interne polikliniek bezoekt. Al ruim 3 jaar had zij vaak spontane bloedingen op benen, borst, onderarmen, handen en rond de ogen; vooral ook na douchen. Tandextractie in 1967 was zonder complicaties verlopen. Daarbij was zij toenemend moe en het laatste jaar ongeveer 4 kg vermagerd. Reeds 10 jaar had zij iedere ochtend stijve, pijnlijke, blauw verkleurde vingers. Ook van deze klachten had zij het laatste jaar meer last, vooral bij koude. Wondjes genazen slecht; zij had kloven in haar vingers. Voorts klaagde zij over hartkloppingen bij inspanning en nycturie. Haar eetlust was slecht; kort na maaltijden had zij last van een stijf, opgezet gevoel in haar buik, zonder misselijkheid, maar na vet voedsel of sinaasappelen, gevolgd door krampen en enkele malen waterdunne diarree. Tenslotte had zij vage pijnen in haar extremiteiten. Internistisch onderzoek elders had een jaar tevoren geen bevredigende verklaring voor haar klachten opgeleverd. Behoudens verhoogde alk.fosf. en BSE (38 mm), waren leverfuncties, nierfunctie, eiwitspectrum en stollingsonderzoek evenals maag- en galblaasfoto normaal. Zij had een navelbreuk en werd daaraan in juni 1971 geopereerd. Bij onderzoek had deze tengere, magere, slecht uitziende vrouw beiderzijds brilhematomen en bloedingen op de borst, onderarmen en handen. De huid van haar handen was grof geplooid, perkamentachtig en met kloven. Gewicht 47 kg, lever \pm 4 cm onder ribbenboog te voelen, milt even palpabel. RR 130/80 mmHg, BSE 35 mm, bloedbeeld normaal. Geen okkult bloed in de ontlasting. ECG: linker bundeltakblock met negatieve T in II, III en aVF. Alk.fosf. 7,0 E Bessey, 5-nucleotidase 51 E, BSP $<$ 5 %, thymol 0,6 E, transaminasen normaal. In urine albumen positief. Oriënterend stollingsonderzoek leverde een geringe plaatjesaggregatiestoornis op. Totaal eiwit 7,3 gr %. In het najaar werd IgA γ -proteïnemie vastgesteld. Kort daarop werd zij ter nadere evaluatie opgenomen. Beenmergpunctaat: veel plasmacellen met ruim cytoplasma waarin kristalachtige structuren. Immunofluorescentie-onderzoek: veel IgA, weinig IgG en IgM-positieve cellen. In 24-uurs urine ongeveer 1,5 gram eiwit bij immunoelectroforese bestaande uit IgG, IgA en kappa ketens. Creatinineklaring 38 ml/min. Bij angiosterometrie werd verhoogde capillaire fragiliteit vastgesteld. Geen cryoglobulinemie. Koude pletysmografie: bij afkoeling dubieus, bij opwarming een duidelijk fenomeen van Raynaud. Leverbiopsie: minimale inactieve fibrose. Rectumbiopsie: amyloïdosis (73 T 0626). Geen aanwijzingen voor malabsorptie of eiwitverlies in het maagdarmkanaal. Fractionering van alk.fosf.: lever-, 2e lever- en botfractie. Op skeletfoto's werd alleen wat osteoporose en

in de schedel enkele kleine ophelderingen gezien. In februari 1973 werd met intermitterende cytostatische therapie (melfalan) begonnen. In april vloog zij naar Canada om haar kinderen te bezoeken. In mei, teruggekeerd, verloor zij enkele malen vrij veel rood bloed bij de ontlasting. Een colonfoto liet slechts een kleine divertikel zien in het sigmoid. Een etterige luchtweginfectie ging gepaard met piepende ronchi. In november 1973 volgde heropening wegens, in enkele maanden tijds, toenemende buikomvang. Verlengde kaoline-cefalinetijd bij normaal factor VIII-gehalte. RR 110/80 mmHg. Er werd ascites vastgesteld, zonder dat

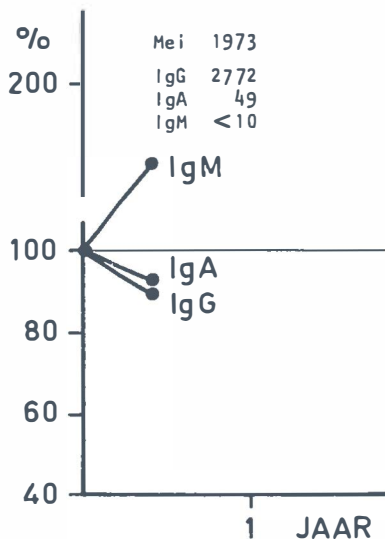


Patiënte 29: Bloeduitstortingen rond ogen, op de borst en op onderarmen ten gevolge van amyloïd-afzetting in de bloedvaten van de huid.

Immuunglobulinespiegels



Patiënte 29



Patiënt 31

een duidelijke oorzaak hiervoor gevonden kon worden. Wel werd bij cytologisch onderzoek van ascitesvocht groepjes ronde cellen gezien, die niet goed te duiden waren, en die bij immunofluorescentie onderzoek niet als plasmacellen geïdentificeerd konden worden. Zoutarm dieet en diuretica brachten verbetering. Januari 1974 moest zij echter opnieuw opgenomen worden omdat zij de laatste weken toenemend kortademig geworden was. Zij bleek links en rechts gedecompenseerd met vocht in beide pleuraholten. RR 90/70 Hg. Haar ECG was onveranderd. Digitalisatie en uitbreiding van de diuretische therapie bracht enige verbetering. Zoals bij haar eerste bezoek bleef zij erg moe. Ondanks optimale therapie nam de decompensatio cordis weer toe. Het ECG toonde geleidingsstoornissen. Ook haar osmoregulatie raakte gestoord. Medio april overleed zij. Bij obductie werden in vrijwel alle kleinere vaten en arteriolen amyloïd aangetroffen, voorts diffuse plasmocytose, een fibrotische stenose in het colon descendens, carcinoma in situ van het cervixepitheel en micronodulaire levercirrose.

Familie: dochter (29III1): prednison gebruik voor pijn in de rug op advies van huisarts, verkort linker been, vaak blaasontsteking.

Patiënt 30, IN 99219

Een in 1910 geboren veehouder wiens eerste lumbale wervel röntgenologisch gedeeltelijk gedestruëerd bleek te zijn toen hij medio oktober 1972 het regionale ziekenhuis bezocht. Sedert een jaar had hij progressief pijn onder in de rug, uitstralend naar flanken en liezen en verergerend bij hoesten en bewegen. Uitvoerig onderzoek leverde geen aanwijzingen op voor een primair neoplastisch proces of metastasen elders. Patiënt werd overgeplaatst naar de chirurgische kliniek, alwaar een biopsie werd genomen, waarop de diagnose plasmocytoom werd gesteld (72 T 7233). Voor verdere behandeling werd hij daarna in de interne kliniek opgenomen. Behoudens appendectomie in 1957 was hij nooit ernstig ziek geweest. Hij verkeerde verder in goede algemene toestand. BSE 5 mm, Hb 13,5 gr %, mH 42 %, totaal eiwit 6,7 gr %, albumine 67,8 %, α_1 -globuline 3,3 %, α_2 -globuline 9,8 %, β -globuline 11,2 % en γ -globuline 8,0 %, IgG 1008 mg %, IgA 106 mg %, IgM 54 mg % (Mancini). In 70x geconcentreerde urine waren kappa ketens aantoonbaar. In een celarm beenmergpunctaat werden verspreid plasmacellen aangetroffen, enkele met dubbele en centraal gelegen kern. Ook bij immunofluorescentie onderzoek van het beenmerg werden slechts sporadisch IgM positieve en maar weinig IgA, IgG, kappa en lambda positieve cellen aangetroffen. Een crista biopsie werd als niet afwijkend beoordeeld. Besloten werd het klaarblijkelijk solitaire en niet-secrernerende plasmocytoom te bestralen. Tijdens deze behandeling ontstond wortelprikkeling in het gebied van L₁-L₂, wat na het instellen op steroïden spoedig weer verdween. Patiënt werd voorzichtig gerevalideerd. De nog steeds aanwezige rugpijn verminderde. Eind april 1973 bleek reeds enige recalcificatie in de eerste lumbale wervel te zijn opgetreden. Van de 5e lumbale wervel vertoonden de boogvoetjes echter enig structuurverlies. In augustus d.a.v. meldde hij toenemende pijn t.h.v. L₅-S₁; ook had hij pijn in rechter bovenarm. Hij liep nog steeds met krukken. BSE 4 mm. Röntgenologisch waren nu in rechter en linker humerus uitsparingen te zien. Het linker gedeelte van de vijfde lumbale wervel was gedestruëerd. Begonnen werd met intermitterend hoge dosis melfalan en prednison. Begin 1974 had hij nog steeds pijn onder in de rug.

Familie: dochter (30III5): vermoedelijk hyperthyreoïdie.

Patiënt 31, IN A2137

Een in 1913 geboren straatmaker, die in verband met beklemming op de borst bij inspanning in juli 1972 een internist bezocht. Deze vond een geruis aan het hart, dat röntgenologisch vergroot bleek te zijn. Voorts proteïnurie en hyper-

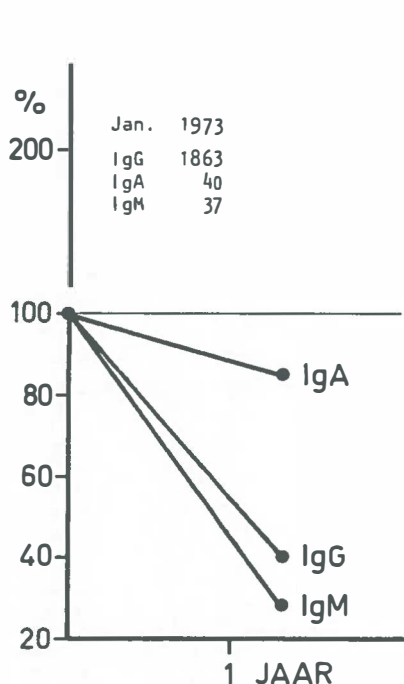
lipidemie. BSE 46 mm. In november was zijn BSE tot 100 mm gestegen en de nierklaring tot 60 ml/min afgenomen. Er werd een IgG γ -paraproteïne gevonden. Alhoewel het beenmergpunctaat duidelijk toename van het aantal plasmacellen toonde waren skeletfoto's niet afwijkend. Hij weigerde opname. In april 1973 bleek hij oedeem aan de benen te hebben; het totaal eiwitgehalte was gedaald tot 5,3 gr %, waarvan 3,5 gr % globulinen. Het cholesterol bleek gestegen tot 400 mg %. Ter nadere analyse werd patiënt in mei naar de interne polikliniek verwezen. In 1947 had hij een lichte longontsteking doorgemaakt. Zijn ouders overleden aan een hartlijden. De proteinurie bedroeg ongeveer 12 gr per 24 uur. In het urinesediment zaten naast wat leucocyten en erythrocyten, korrel- en hyalinecilinders. Uit de urine werd tevens *Coli aerogenes* gekweekt. Zijn colititer was negatief. De Bence Jones-proef eveneens. In een rectumbiopsie (73 T 4048) werd amyloïd gevonden. IgA 49 mg %, IgM kleiner dan 10 mg %. Cryoglobuline positief. In augustus d.a.v. stemde hij er in toe opgenomen te worden. Zijn circulatietijd bedroeg 23 sec. Hb 12,7 gr %, mH 39 %, bloedbeeld verder normaal. Calcium 8,9, fosfor 4,1 mg %. Creatinineklaring 46 ml/min. Normale leverfuncties. Complement niet verlaagd. In 30 x geconcentreerde urine waren naast vele serumeiwitten o.a. vrije kappa ketens in grote mate aanwezig. ECG: sinusritme; intraventriculaire geleidingsstoornis, negatieve T in standaardafleidingen, AVF en V6. Het IVP toonde, behoudens beiderzijds forse nieren (14 cm), geen afwijkingen. Nierbiopsie (73 T 6207): in het duidelijk verbrede mesangiale gebied en kleine arteriolen amyloïdafzetting. In tubuli enkele eiwitcilinders en lichte tubulusatrofie. De diagnose werd gesteld op myelomatosis, amyloïdosis renis en mogelijk -cordis met dientengevolge een nefrotisch syndroom en decompensatio cordis. Patiënt kreeg een korte kuur met melfalan en prednison. Hierop verminderde de eiwituitscheiding van 22 tot 17 gr/24 uur.

Patiënte 32, IN 99917

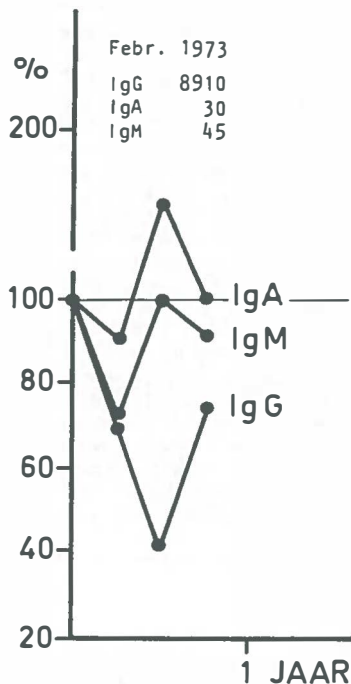
Een in 1913 geboren vrouw, die medio januari 1973 met toenemende pijn in rechter schouder naar de interne polikliniek verwezen werd. Deze pijn, die de laatste tijd met krachteloosheid in de rechter arm en tintelingen in de vingers gepaard ging, bestond reeds een half jaar en imponeerde aanvankelijk als periarthrititis humeroscapularis. Nu de schouderklachten gepaard gingen met algemene malaise, slechte eetlust, duizeligheid, sterretjes zien, slapeloosheid en vermindering, werd een systeem-ziekte vermoed. Vroeger had zij vaak blaasontsteking gehad, sedert 1962 was zij in de menopauze en in 1967 onderging zij een prolapsoperatie. Deze dikke, bleke vrouw maakte een zieke indruk. Er was bewegingsbeperking in de rechter schouder en drukpijn op rechter bovenarm en ribben rechts. Röntgenfoto's van het skelet toonden diffuus verspreid multipele ophelderingen, met name onder de rechter humeruskop waar de corticalis onderbroken was. Onder verdenking van myelomatosis werd zij in de interne kliniek opgenomen. De neuroloog vond geen aanwijzingen voor een perifeer zenuwletsel. BSE 75 mm, Hb 9,8 gr %, mH 29 %, leucocyten 7800/mm³, relatieve lymfocytose. Onderzoek van het beenmergpunctaat met de immunofluorescentietechniek: stampvol kappa-positieve plasmacellen. Calcium 12,5 mg %, creatinineklaring 40 ml/min, Bence Jones-proef negatief, in het urinesediment veel leucocyten en bacteriën. Urinekweek: paracoli. Totaal eiwit 8,1 gr %, gamma fractie in de elektroforese verlaagd. De eiwituitscheiding in de 24-uurs urine bedroeg ongeveer 2 gram; naast andere serumeiwitten werd met immuno-electroforese hierin een kappa-paraproteïne aangetroffen. Radiale immunodiffusie (Mancini) IgG 1863 mg %, IgA 40 mg %, IgM 37 mg %. In een rectumbiopsie werd geen amyloïd gevonden. Patiënte bleef gemobiliseerd, haar urineweginfectie werd bestreden met ampicilline en reeds kort na opname werd haar in 4 dagen een stoot melfalan (40 mg) gegeven. Haar bloedcalcium normaliseerde, de hoge calciurie (0,99 mg per 100 ml glomerulusfiltraat) daalde na 10 dagen vrij abrupt

naar 0,03 mg/100 ml GF en de proteïnurie verminderde in die tijd tot ongeveer 0,5 gr per 24 uur. Haar Hb daalde door tot 7,4 gr %. De schouderklachten verbeterden, zij werd ontslagen en na 4 weken opnieuw ter evaluatie opgenomen. Skeletfoot's toonden geen duidelijke progressie, in het bloeditstrijkpreparaat werd opnieuw relatieve lymfocytose aangetroffen waaronder ook plasmacytoïde vormen. Hb 8,9 gr %, reticulocyten 20 %, creatinineklaring 70 ml/min, alk.fosf. 5,6 E Bessey. De maandelijkse stootsgewijze cytostatische therapie werd voortgezet. Het Hb steeg geleidelijk (in december 1973 12,0 gr %), hoewel geïsoleerde leucopenie optrad. De BSE daalde naar 24 mm. Haar algemene toestand was een jaar na opneming nog steeds goed.

Immuunglobulinespiegels



Patiënte 32



Patiënte 33

Patiënte 33, IN A449

Een in 1931 geboren vrouw, die medio februari 1973 's nachts plotseling heftige koude rillingen kreeg met pijn in alle spieren. Daarbij voelde zij zich moe, slap en ellendig. Zij hield pijn in de spieren, had matige temperatuursverhoging en werd misselijk. Haar huisarts gaf haar indometacine-tabletten en prochlorperazine-zetpillen. Toen na enkele dagen haar toestand echter verslechterde, waarbij haar urineproductie terugliep en er pijnlijke zwellingen ontstonden van verschillende gewrichten, liet de huisarts haar in de interne kliniek opnemen. Patiënte was behoudens keelontstekingen altijd gezond geweest. Zij maakte een zeer zieke indruk en was uitgedroogd en onrustig. RR 100/70 mmHg, pols 88/min regulair.

Spaarzame darmperistaltiek. Haar buik was bij percussie en palpatie diffuus pijnlijk. Ook al haar spieren waren pijnlijk bij palpatie. Nekstijf was ze niet. Bij vaginaal- en rectaal toucher gaf zij slingerpijn van de uterus aan en opstootpijn naar rechts. Haar rechter pols, linker enkel en metacarpophalangeaalgewricht van linker duim waren gezwollen, warm en livide-rood verkleurd. Haar rechter been hield zij opgetrokken, waarbij de lies erg pijnlijk was bij druk. BSE 150 mm, leucocytose met extreme links verschuiving, matige anemie, ureum 209 mg %, creatinine 8,5 mg %, geen hypercalciëmie, normaal zuurbase evenwicht. Er was maagretentie en oligurie. Verdere daling van haar bloeddruk werd opgevangen met intraveneuze toediening van plasma, zout en glucose-oplossingen. Bloedkweken werden afgenomen en zij kreeg intraveneus penicilline toegediend. De urineproductie kwam op gang. In de eerste 24 uur van haar hospitalisatie ontwikkelde zij peritoneale prikkeling van rechter buikhelft en flank waarbij ter plaatse een weerstand voelbaar werd. Nadat de gynaecoloog en uroloog infectieuze pathologie op hun gebied hadden uitgesloten, werd besloten tot laparotomie, waarbij intraperitoneaal geen afwijkingen gevonden werden. Retroperitoneaal echter bleek rechts de musculus psoas wankleurig en gezwollen. Er werd een biopsie genomen en de iets rood geïnjecteerde appendix werd verwijderd. Postoperatief werd de rechter pols gepuncteerd waarbij wat pus en bloed verkregen werd. In de spierbiopsie bleek bij histologisch onderzoek plaatselijk een zeer uitgebreide, vrijwel purulente ontstekingsreactie aanwezig te zijn. De geschrompelde, fibreuze appendix toonde tekenen van vroeger doorgemaakte appendicitis (73 T 1190). Toen na 4 dagen bekend werd dat uit alle bloedmonsters *Haemophilus influenzae* type d groeide, werd de penicilline en methicilline vervangen door ampicilline per os en streptomycine intramusculair. De postoperatief aanvankelijk gestegen temperatuur, zakte hierop geleidelijk. Op de flink toegenomen urineproductie verbeterde haar nierfunctie snel. Inmiddels bleek haar totaal eiwit 9,6 gr % te bedragen met electroforetisch een paraproteïne band van 44 %, immunochemisch IgG λ , met IgA en IgM sterk verlaagd. Een beenmerguitstrijk toonde zeer veel normaal uitzijende plasmacellen en matige erythropoëse. Skeletfoto's lieten geen afwijkingen zien. Patiënte verbeterde, kreeg fysiotherapie voor haar stijve gewrichten en werd gemobiliseerd. Begonnen werd haar periodiek stootsgewijs melfalan, gecombineerd met hoge dosis prednison toe te dienen. Behalve wat moeheid en pijn in de linker voet, waarbij röntgenologisch wat vlekkelijke botontkalking gezien werd, had patiënte bij verdere poliklinische controles weinig klachten.

Familie: broer (331I3): maagoperatie; broer (331I6): chronisch hoesten.

Patiënte 34, IN A707

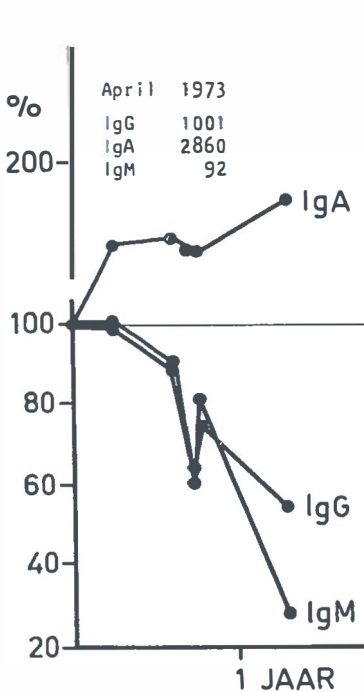
Deze in 1897 geboren vrouw werd begin maart 1973 door de huisarts naar de interne polikliniek verwezen. Sedert ongeveer 4 weken had zij pijn in de bovenbuik, die naar de rug trok, en slechte eetlust. Ook had zij gebraaft en was soms verward. Het lopen ging moeizaam en sinds een week was zij bedlegerig. Bij rechtzitten uit liggende houding had zij pijn onder in de rug. Haar urine schimde en was donker van kleur. Vroeger had zij een gynaecologische operatie ondergaan, maar verder was zij volgens haar dochter nooit ziek geweest. Patiënte reageerde traag en was gedesoriënteerd. Bloesjes. RR 220/120 mmHg, regulaire, snelle pols, lichtelijk uitgedroogd, souffles boven de apex cordis, aorta en arteriae femoralis. Laag thoracaal druk- en kloppijlijke wervelkolom. Zij had een sterk gestoorde nierfunctie met proteïnurie maar zonder sedimentsafwijkingen. In fundo geen bloedingen of exsudaten. Opneming volgde. Er bleek voorts hypercalciëmie te bestaan en het serum eiwitgehalte was verhoogd (9,1 gr %). Het beenmergpunctaat zat stampvol goed gedifferentieerde plasmacellen. Immuno-electroforese: IgA kappa paraproteïne. MCV 117 ³ MCHC 28 %. Geringe bilirubinemie, licht gestoorde transaminasen. LDH 416 E. In de faeces oxyuren.

Plasmaviscositeit 3, stolling normaal. Nierklaring 11 ml/min. Proteïnurie ± 4 gram/24 uur. Bence Jones-proef positief. Duidelijke neurologische verschijnselen, behoudens verlaagd bewustzijn en negativisme, bestonden er niet. Röntgenologisch zaten er in het skelet multiële ophelderingen met afplating van enkele wervels mid-thoracaal en lumbaal en geringe antelithesis van L₃ t.o.v. L₄. Kort na opneming braakte en aspireerde zij. Haar toestand verbeterde enigszins op intraveneuze vochttoediening met hydrocortison, ampicilline, fosfaatpoeders, Catapresan^(R), vit. B₁₂ en foliumzuur. Kortdurende hematemesis en melaena, tijdens de tweede week in het ziekenhuis, maakten bloedtransfusies noodzakelijk. De corticosteroïden werden gestaakt. Zij kreeg daarna 4 dagen 10 mg melfalan. Zes dagen voor overlijden ontstonden, vooral rechtszijdig, tremoren en werd patiënte van verward geleidelijk aan comateus. De geconsulteerde neuroloog divideerde de tremoren als epileptische verschijnselen. Hoge doseringen phenobarbital en diphantoïne deden de trekkingen niet geheel verdwijnen. Het hemoglobinegehalte daalde geleidelijk. Kort voor haar dood, op 4 april, ontstond vrij plotseling ernstige leucopenie en steeg haar temperatuur. Bij obductie werden ectasiën van de kleinere bronchiën gevonden met emfyseem, hypertrofie van het rechter hart en tekenen van rechts decompensatie. Voorts status na ovariëctomie, opvallend weinig arteriosclerose en geen afwijkingen aan het maagdarmkanaal. Hersenen macroscopisch normaal. Het beenmerg toonde diffuse doorwoeking met dichte velden plasmacellen. In lymfeklieren van het mediastinum geen duidelijke aanwijzingen voor myelomatosis. De forse, bleke nieren hadden veel eiwitachtig materiaal in alle verzamelbuizen; diffuse tubulusatrofie zonder verse necrose was verenigbaar met mogelijk vroeger doorgemaakte shock.

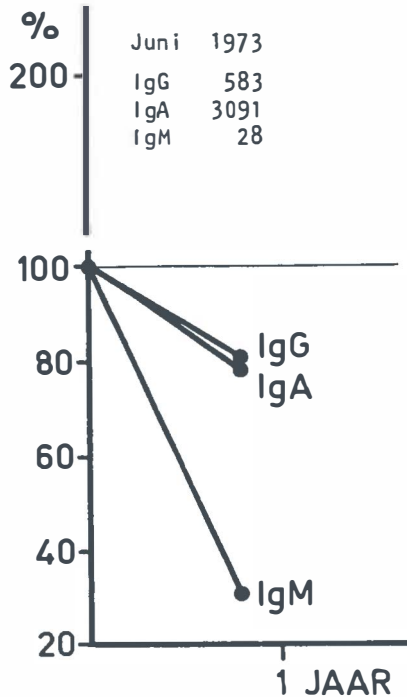
Patiënte 35, IN 54249

In januari 1966 werd deze in 1913 geboren vrouw in verband met menometrorrhagiën gecuretiseerd (endometriopathie gl. cystica). Wegens decompensatieklachten op basis van mitraalsufficiëntie en -stenose kwam zij daarna onder controle van de interne polikliniek. In de jaren dertig had zij meerdere malen tonsillitis doorgemaakt, had als kind veel gehoest en kreeg in 1944 longontsteking en pleuritis. Omdat zij ondanks orale progestatieva en uterustonica bleef vloeien werd in augustus 1967 röntgencastratie toegepast. In oktober 1968 klaagde zij over doof gevoel in handen en tenen. Dit werd toegeschreven aan beginnende polyneuritis (BSE 20 mm). Zij kreeg vit.B. In oktober 1971 had zij een hardnekkige luchtweginfectie gepaard met herpes labialis (BSE 27 mm). Er werd diabetes mellitus vastgesteld en met een suikervrij dieet kwam zij onder controle van de diabetespolikliniek. Bij haar bezoek in mei 1973 vertelde zij sedert 2 jaar geleidelijk toenemende pijn in linker heup te hebben. Sinds 3 maanden was daar pijn in rug en onderbuik bijgekomen. Zij kon nauwelijks meer lopen. Een bekkenfoto liet een osteolytisch proces in het sacrum zien. Linker heup en schouder alsook ribben waren drukpijnlijk. BSE 70 mm, Bence Jones-proef negatief, creatinineklaring 97 ml/min, totaal eiwit 9,1 gr %, IgA λ -paraproteïne, IgG 1000 mg %, IgM 92 mg %. Alleen bij crista biopsie werden circumscripte haardjes plasmocytome weefsel gevonden. Röntgenologisch bleek het skelet verder doorzaaid met kleine ophelderingen. Calcium 10,5 gr %, ureum 59 mg %, creatinine 1,2 mg %. Gezien het ontbreken van neurologische stoornissen werd van radiotherapie afgezien. Zij kreeg fysiotherapie en 4 dagen 10 mg melfalan. Hierop trad subjectief verbetering op maar bij controle, eind juli 1973, bleken de skeletlaesies te zijn toegenomen. Tevens werd geringe hypercalciëmie (11,1 mg %) vastgesteld. Een korte kuur van 4 dagen 15 mg melfalan, werd gecombineerd met 100 mg prednison dd. Daarnaast werd zij op 100 mg NaF per dag ingesteld. Getracht werd de cytostatische kuren op geleide van het bloedbeeld éénmaal in de 4—6 weken te herhalen en de melfalandosis daarbij te verhogen tot 20 mg per dag. Zij verdroeg deze behandeling goed maar ondanks subjectieve verbetering was er objectief weinig effect te bespeuren.

Immuunglobulinespiegels



Patiënte 35



Patiënt 36

Patiënt 36, IN 82059

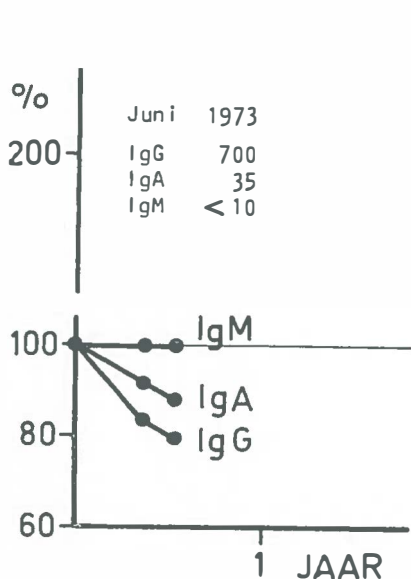
Deze in 1890 geboren landarbeider bezocht juni 1973 de interne polikliniek. Sedert 3 maanden had hij geleidelijk toenemende pijn onder in de rug, gepaard gaande met prikkelingen in rechterbeen en verergerend bij draaien, hoesten en persen. In 1957 onderging hij op de chirurgische kliniek pyelolitho- en nefrotomie links, met extirpatie van 2 cysten. In 1970 werd hij op de interne polikliniek gezien met rechtszijdige hydronefrose, nadat zijn huisarts hem voor nierkolieken, koorts en pyurie behandeld had met sulfa. De steen laag in rechter ureter had hij daarna spontaan geloosd (BSE 40 mm). Deze vitale, hardhorende man had kloppijn op de wervelkolom, die ook bij draaien zeer pijnlijk was. Röntgenologisch onderzoek bracht ernstige osteoporose en spondylose aan het licht, waarbij meerdere thoracale en lumbale wervels waren gecompriëerd. BSE 121 mm, Bence Jones-proef negatief, bloedbeeld normaal, totaal eiwit 9,3 gr %, beta-paraproteinemie, calcium 10,7 mg %, fosfor 3,1 mg % (mei 1970 resp. 10,2 en 2,9 mg %), creatinineklaring 33 ml/min, calciumexcretie per 100 ml GF 0,39, TRP 78 %. Het beenmergpunctaat liet velden grote atypische plasmacellen zien met nucleoli en bleek cytoplasma. Patiënt werd opgenomen. Neurologische afwijkingen waren er niet. Hij bleek een IgA κ -paraproteïne te hebben met IgG 583 mg %, IgM 28 mg %, zonder dat in 100 x geconcentreerde urine vrije kappa

ketens aantoonbaar waren. Zijn proteïnurie bedroeg 200 mg per 24 uur. In humeri en femora werden röntgenologisch nog multiële kleine ophelderingen waargenomen. Costae 5, 6 en 8 rechts waren parasternaal gebroken. Ondanks analgetica en een 4-daagse kuur met melfalan (10 mg dd) en prednison (60 mg dd) bleef de lage rugpijn bestaan zodat in overleg met de afdeling radiotherapie tot palliatieve bestraling van lumbale wervels besloten werd. Geleidelijk verminderten de rugklachten wat. De melfalan-prednison kuur werd na 8 weken herhaald. Door de optredende leuco- en thrombopenie was het niet mogelijk deze behandeling om de 4 weken toe te passen.

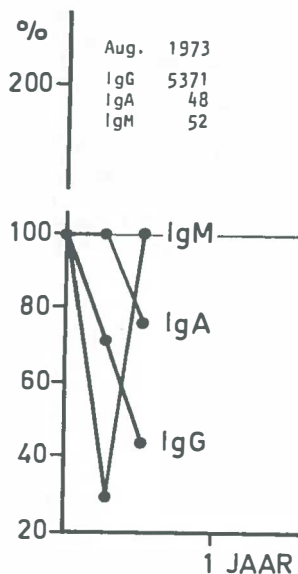
Patiënt 37, IN 89687

April 1971 bezocht deze in 1918 geboren transportarbeider de interne polikliniek wegens pijn in nek en ellebogen. Daarnaast had hij tintelingen in handen, die van zijn jeugd af bij koude vaak wit, blauw en pijnlijk waren. Sedert 1969 was hij volledig arbeidsongeschikt door ernstige cervicale arthrosis. Tot 1970 had hij periodiek veel alcohol gebruikt. Alhoewel d.m.v. koude plethysmografie het syndroom van Raynaud werd vastgesteld leken zijn klachten voornamelijk door de spondylarthrosis bepaald te worden. Naast zwak positieve cryoglobulinemie werd proteïnurie vastgesteld. BSE 18 mm, ureum 25 mg %, creatinine 0,9 mg %, gewicht 66 kg. Sedert december 1972 kreeg hij toenemende pijn onder in de rug, vooral bij hoesten. Zijn neuroloog stelde in mei 1973 sterke osteoporose vast met collaps van eerste twee lumbale wervels en verwees hem naar de polikliniek orthopedie. In juni d.a.v. werd hij in de interne kliniek opgenomen. Alhoewel vermagerd maakte hij geen zieke indruk en was niet uitgedroogd. Hij had asdrukpijn van de wervelkolom en drukpijn op de ribben. Over de longen verlengd

Immuunglobulinespiegels



Patiënt 37



Patiënt 38

expirium met piepende ronchi. Volledige gebitsprothese. Gewicht 61 kg. BSE 115 mm, Hb 10,8 gr %, bloedbeeld verder normaal, beenmergpunctaat: sterke toename van pathologisch uitzijende plasmacellen, totaal eiwit 7,6 gr %, albumine 60,3 %, α_1 -globuline 5,6 %, α_2 -globuline 13,2 %, β -globuline 11,3 %, γ -globuline 9,6 %; bij directe inspectie van de cellulose-acetaat elektroforese werd een kleine band in het snelle gamma gebied gezien, immunochemisch een kappa-paraproteïne. Proteïnurie \pm 10 gram per 24 uur, vnl. kappa ketens. In het urinesediment enkele hyaliene cylinders. Ureum 68 mg %, creatinine 5,8 gr %, creatinineklaring 17 ml/min, geen hypercalciëmie. Röntgenologisch ernstige osteoporose spondylarthrosis, coxarthrosis en ingezakte Th 12 en lumbale wervels. Rectumbiopsie: geen amyloid. Patiënt kreeg 4 \times achtereen 10 mg melfalan met 30 mg prednison per dag. Gezorgd werd voor ruime vochttoevoer. Hij werd gerevalideerd met buik- en rugspierversterkende oefeningen. In juli had hij geen rugpijn meer, alleen een lam gevoel in de benen. In augustus volgde opnieuw een cytostatische kuur, nu met 60 mg prednison per dag. Opnieuw had hij rugpijn. Eind augustus kreeg hij een luchtweginfectie, werd misselijk en ging braken. Medio september bleek hij uitgedroogd maar normocalciëmis. Ureum 186 mg %, creatinine 11,7 mg %, Hb 7,4 gr %, leuco- en thrombopenie. Patiënt werd gehydreerd en kreeg een bloedtransfusie. Met een 40 gr eiwit-dieet werd hij ontslagen. Een dergelijke periode herhaalde zich in oktober. Ook nu was er klinisch weinig verbetering van de nierfunctie te verkrijgen. Zijn toestand verslechterde. Hij werd volledig bedlegerig. In november werd hij nog eenmaal voor transfusie opgenomen (Hb 3,8 gr %, leuco's 6600/m³, thrombocyten 9000/3). Daarna wilde hij meteen weer naar huis. Niet lang daarna is hij overleden. Obductie werd niet verricht.

Patiënt 38, IN A3316

Deze in 1914 geboren landarbeider bezocht augustus 1973 de polikliniek reumatologie. Sedert enkele maanden had hij eerst pijn in de rug gekregen, toen in linkerheup en daarna in nek en achterhoofd. In 1945 was hij aan een halscyste geopereerd. Verder was hij vaak kortademig bij inspanning, soms met piepen; 's morgens opgeven van wit sputum. In 1970 maakte hij longontsteking door. Zijn nek was zeer pijnlijk en in alle richtingen beperkt bewegelijk. Bij vooroverbuigen hield hij zijn rug stijf. Geen asdruppijn. BSE 100 mm, bloedbeeld behoudens Hb van 11,0 gr %, normaal. Totaal eiwit 9,7 gr %, IgG κ -paraproteïne, IgA 48 mg %, IgM 52 mg %. Beenmergpunctie: velden betrekkelijk normaal uitzijende plasmacellen. Röntgenologisch liet het skelet vele osteolytische haarden, osteoporose en multiële compressie fracturen van wervels zien. Bloedcalcium normaal. Creatinineklaring 155 ml/min. Patiënt werd ingesteld op intermitterend melfalan en prednison. Ook met indometacine bleef hij, zij het matig, pijn houden.

TABEL A

Immuunglobulinespiegels van eerste graads familieleden (f) van patiënten met myelomatosis en van de respectievelijke contrôlepersonen (c).

Familie					IgG		IgA		IgM		
					f	c	f	c	f	c	
1	II	1	v	68	1302	1452	114	291	128	136	
		2	v	66	1554	882	237	198	216	282	
		3	m	63	1649	1089	435	304	172	46	
		4	v	60	proposita						
	III	4a	m	60	997	767	195	152	80	33	
		1	m	33	1334	858	186	66	116	202	
2	I	1	m	80	1722	1353	638	440	197	128	
		1a	v	80	1323	924	401	250	117	170	
	II	1	v	56	1218	1067	152	92	245	96	
		2	m	52	945	1089	198	144	98	70	
		3	m	48	propositus						
		3a	v	42	1113	1056	109	180	158	176	
		4	m	39	1145	1008	259	132	124	45	
3	II	1	m	74	1394	1449	294	333	101	91	
		2	m	72	1312	935	511	324	68	142	
		3	v	70	1230	1018	405	324	84	170	
		5	v	65	proposita						
		5a	m	70	1045	1287	330	388	280	160	
		6	m	62	IgG ₂ lambda paraproteïne						
	III	7	v	61	984	1122	309	228	74	84	
		1	v	42	1250	1276	255	176	178	136	
		3	v	26	1127	1375	303	308	166	146	
4	II	2	v	63	proposita						
		2a	m	71	2058	1344	224	372	234	249	
		3	v	60	1551	1265	232	326	122	162	
5	I	1a	v	77	1180	1260	318	417	150	113	
		1	m	55	960	1056	309	294	270	98	
	II	2	m	53	propositus						
		2a	v	54	1376	1188	81	180	177	118	
		3	v	50	1302	1661	195	280	116	125	
		4	m	48	1103	1067	168	560	165	76	
		5	m	46	1481	1197	330	243	56	117	
		6	v	44	1533	1331	217	330	242	198	
		III	1	v	30	840	735	123	174	258	192
			2	m	26	998	966	106	62	79	136
6	II	5	m	67	propositus						
		5a	v	67	1540	1554	120	180	330	142	
	III	3	m	40	777	924	78	129	117	138	
		4	v	30	945	902	152	286	145	194	
7	I	1	m	58	900	847	237	142	144	122	
		1a	v	55	1071	725	162	135	128	105	
	II	1	m	32	propositus						
		2	v	23	1497	1320	210	120	158	196	

TABEL A (vervolg)

Immuunglobulinespiegels van eerste graads familieleden (f) van patiënten met myelomatosis en van de respectievelijke controlepersonen (c).

Familie				IgG		IgA		IgM		
				f	c	f	c	f	c	
8	II	v	79	proposita						
	III	1	v	58	1892	1103	276	135	228	94
		2	v	56	1650	836	180	132	166	110
		3	m	54	1463	1292	138	276	110	93
		4	m	52	1419	735	238	72	176	56
		5	m	47	1738	1019	250	123	206	154
		6	m	48	1474	1067	322	162	184	86
		7	m	46	1254	1474	150	116	136	86
		8	v	42	1430	792	196	170	444	174
9	m	39	1595	880	290	146	290	132		
9	II	2	v	73	proposita					
		4	m	65	1176	1331	276	294	154	100
		7	v	57	1474	1584	222	221	206	102
	III	1	v	46	1365	1071	192	195	378	126
		2	m	35	840	902	264	184	242	94
10	II	1	m	68	840	1469	411	532	65	67
		2	v	66	1333	1008	276	189	200	123
		3	m	64	propositus					
		3a	v	59	1497	800	201	126	118	116
	III	1	m	38	1197	1008	126	183	67	76
		2	v	37	940	1144	174	76	239	192
		3	v	34	1386	979	147	184	91	268
		4	m	32	1281	1188	100	178	158	104
		5	v	28	1517	746	103	87	165	69
		7	v	23	923	1342	100	186	242	408
		8	v	22	1120	1210	117	138	142	120
		9	v	21	1353	1012	126	278	126	184
		10	v	18	880	1056	228	194	170	152
		11	II	1	m	66	1100	735	240	204
	2		m	64	propositus					
	2a		v	63	2000	1229	324	189	223	182
	3		m	58	1300	1375	324	254	59	40
	4		v	54	1140	946	180	120	55	20
	5		m	48	740	851	116	198	45	180
III	1		m	39	1460	1188	315	162	214	138
12	II	1	v	67	myelomatosis					
		2	v	74	proposita					
	III	1	m	56	1000		213		84	
		2	m	54	IgA ₁	lambda paraproteine				
		3	v	50	840		216		140	
		4	m	48	1155		189		98	
		5	v	44	1120		225		152	
		6	v	40	900		189		140	
		8	m	42	1113	1008	276	168	149	98
		9	m	40	840	880	192	100	152	112
		10	v	36	1428	1250	288	186	103	116
		11	v	34	924	1089	147	88	336	196
		12	m	29	1292	1680	312	188	116	186

TABEL A (vervolg)

Immuunglobulinespiegels van eerste graads familieleden (f) van patiënten met myelomatosis en van de respectievelijke controlepersonen (c).

Familie				IgG		IgA		IgM				
				f	c	f	c	f	c			
	III	1	v	44	714	858	93	248	170	96		
		3	m	40	1103	1100	195	114	124	48		
		4	v	38	1386	1177	282	196	233	174		
		5	m	36	1008	1276	108	190	137	100		
		6	v	33	956	1144	123	258	264	100		
		7	m	29	1008	1107	213	252	86	120		
		25	I	1	m	82	1470	1134	399	321	123	70
II	1			v	56	1124	1145	426	210	79	116	
2	m			52	propropositus							
III	2a		v	54	1082	1701	66	186	154	574		
	1		m	30	1375	1331	169	168	112	95		
	2		m	25	1250	1092	96	169	154	112		
	26		I	1a	v	78	1323	1408	492	142	91	58
II		1		v	56	903	1144	384	142	82	170	
2		m		51	1575	1122	279	280	212	140		
4		v		49	1113	1276	144	372	96	172		
5		m		47	735	1100	180	174	67	82		
6		v		45	proposita							
III		6a	m	55	1197	1103	294	192	56	175		
		1	v	23	1082	1230	126	90	112	105		
		2	m	20	1386	1218	210	192	212	91		
		27	II	2	v	69	1554	924	135	145	271	66
				3	m	68	1586	1738	201	480	369	72
				4	m	66	propropositus					
4a	v			67	IgG ₁ lambda paraproteine							
7	m			58	1586	880	231	180	156	114		
9	v			54	977	1265	72	260	144	232		
III	1		v	42	1292	1176	219	282	236	301		
	2		v	38	1365	1518	225	340	242	196		
	4		m	32	1470	1019	372	138	156	137		
	5		v	32	1586	924	486	186	194	75		
	28		II	2	m	83	propropositus					
				2a	v	75	1323	1408	240	334	166	194
6		v		76	1460	1018	330	228	149	128		
8		v		72	651	924	42	78	68	90		
9		m		68	1365	1056	285	272	77	198		
III		1	v	54	1701	836	216	176	683	189		
		2	m	53	1239	1254	288	214	126	82		
		29	III	1	v	59	proposita					
				1	v	36	495	1019	106	186	166	144
2	m			36	902	1575	208	195	178	182		
3	v			31	968	966	152	102	234	136		
4	m			25	990	935	246	152	128	68		
5	m			23	1034	943	162	321	122	87		
6	v			19	902	1067	110	104	250	214		

TABEL A (vervolg)

Immuunglobulinespiegels van eerste graads familieleden (f) van patiënten met myelomatosis en van de respectievelijke contrôlepersonen (c).

Familie					IgG		IgA		IgM			
					f	c	f	c	f	c		
30	II	1	v	70	1639	1919	204	632	140	152		
		2	v	68	1199	1452	128	345	114	160		
		3	v	66	1276	1071	162	219	125	116		
		4	m	62	propositus							
	III	4a	v	59	1639	1281	162	126	216	473		
		1	m	35	1408	902	200	122	117	148		
		2	m	34	1320	1260	340	318	100	227		
		3	v	32	1441	792	200	148	178	124		
		5	v	26	1496	1008	380	165	170	112		
		6	m	22	990	1419	238	244	128	256		
		7	v	20	1232	903	286	101	180	76		
		8	v	19	1287	1056	200	230	204	168		
32	II	2	m	77	1606	1562	508	232	106	412		
		3	v	76	1518	1419	432	216	152	158		
		4	v	69	1837	968	592	148	152	72		
		5	m	64	1518	1176	372	378	72	105		
		7	v	60	proposita							
		7a	m	68	1672	1250	404	219	104	198		
	III	8	v	55	1397	1551	388	234	98	220		
		1	m	40	1265	1287	262	156	102	138		
		2	m	38	1738	1100	268	160	132	94		
		3	m	26	1254	987	281	73	110	68		
		33	I	1	m	76	935	1441	280	326	74	176
				1a	v	63	1760	966	282	138	192	133
II	2		v	41	proposita							
	2a		m	40	880	880	232	100	112	94		
	3		m	38	1430	880	108	192	192	190		
	4		v	38	1177	977	158	147	192	161		
34	II	5	v	33	1617	1103	166	255	170	144		
		6	m	28	1045	1331	132	260	82	142		
34	II	1	v	75	proposita							
		1a	m	75	1540	1658	124	300	192	107		
		3	v	58	1749	1936	196	287	134	82		
	III	4	m	55	1199	825	178	260	308	80		
		1	v	54	1100	1441	290	157	202	172		
		2	v	50	1672	1474	352	246	192	178		
		3	v	45	1298	1071	210	168	192	117		

TABEL B

Immuunglobuline-allotypen van patiënten met myelomatosis en van hun eerste graads familieleden. Voor Gm zijn de vermoedelijke genotypen genoteerd. Indien niet anders aangegeven zijn de meest voorkomende b-factoren (b^0, b^1, b^2, b^5) als b vermeld.

Familie		Gm	A ₂ m	Inv	
1	II	1 (n—,b,f/n—,g,zax)	1+,2+	l—,a—	proposita
		2 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		3 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		4 (n—,b,f/n—,g,zax)	1+,2+	l—,a—	
		4a n+,b,f	1+,2—	l+,a+	
	III	1 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l+,a+	
2	I	1 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	propositus
		1a (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
	II	1 (n—,b,b/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		2 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		3 (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		3a (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		4 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
	III	1 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		2 (n—,b,f/n—,b,f,)	1+,2—	l—,a—	
		3 (n—,b,f/n—,b,f,)	1+,2—	l—,a—	
3	II	1 n—,g,zax	1+,2—	l—,a—	proposita paraproteïnemie
		2 n—,g,zax	1+,2—	l+,a+	
		3 n—,g,zax	1+,2—	l+,a+	
		5 (n—,g,za/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	
		5a (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		6 (n—,g,za/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		6a (n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	
		7 (n—,g,za/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
	III	1 (n—,g,za/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		2 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		3 (n—,g,za/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		4 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		5 (n—,g,zax/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		6 (n—,g,zax/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
4	II	2 (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	proposita
		2a n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		3 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
5	I	1a (n—,g,zax/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	propositus
		II 1 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
	II	2 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		2a n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		4 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		5 (n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	
		6 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
	III	1 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		2 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		3 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	

TABEL B (vervolg)

Immuunglobuline-allotypen van patiënten met myelomatosis en van hun eerste graads familieleden. Voor Gm zijn de vermoedelijke genotypen genoteerd. Indien niet anders aangegeven zijn de meest voorkomende b-factoren (b^0, b^1, b^2, b^3) als b vermeld.

Familie		Gm	A ₂ m	Inv	
6	II	5 (n—,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l+,	propositus
		5a (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,	
	III	3 (n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l+,	
		4 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l+,	
7	I	1 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l+,a+	propositus
		1a (n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l+,a+	
	II	1 n+,b,f	1+,2—	l+,a+	
		2 (n—,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	
8	II	(n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	proposita
	III	1 (n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l+,a+	
		2 (n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l+,a+	
		3 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		4 (n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l+,a+	
		5 (n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	
		6 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		7 n+,b,f	1+,2—	l+,a+	
		8 (n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l+,a+	
9	II	2 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	proposita
		4 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		7 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
	III	1 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		2 (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l+,a+	
10	II	1 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	propositus
		2 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		3 (n—,g,za/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		3a (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l+,a+	
	III	1 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		2 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		3 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		4 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		5 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		7 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		8 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l+,a+	
		9 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l+,a+	
	10	(n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
11	II	1 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,	propositus
		2 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l+,	
		2a (n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l+,	
		3 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l+,	
		4 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l+,	
	III	5 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,	
		1 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l+,	

TABEL B (vervolg)

Immuunglobuline-allotypen van patiënten met myelomatosis en van hun eerste graads familieleden. Voor Gm zijn de vermoedelijke genotypen genoteerd. Indien niet anders aangegeven zijn de meest voorkomende b-factoren (b^0, b^1, b^3, b^5) als b vermeld.

Familie		Gm	A ₂ m	Inv	
12	II	2 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	proposita
	III	1 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		2 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	paraproteïnemie
		3 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		4 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		5 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		6 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		8 (n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2+	l—,a—	
		9 (n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2+	l—,a—	
		10 (n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2+	l—,a—	
		11 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		12 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
13	I	1 (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l+,a+	propositus
	II	1 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l+,a+	
		1a n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		2 (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l+,a+	
	III	1 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		2 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		3 n+,b,f	1+,2—	l+,a+	
		4 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		5 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
14	II	1 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	propositus
		2 n+,b,f	1+,2—	l+,a+	
		3 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
15	I	1a (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	propositus
	II	1 (n—,g,za/n—,g,za)	1+,2—	l+,a+	
		2 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		3 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l+,a+	
		3a (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		5 n+,b,f	1+,2—	l+,a+	
		6 n+,b,f	1+,2—	l+,a+	
	III	1 (n—,g,za/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		2 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		3 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		4 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		5 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l+,a+	
		6 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
16		(n+,b,f/n—,g,zax)		l—,a—	
17	II	1 (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	propositus
		3 (n—,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	
		5 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		5a (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		6 (n—,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l+,a+	
	III	1 (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		2 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	

TABEL B (vervolg)

Immuunglobuline-allotypen van patiënten met myelomatosis en van hun eerste graads familieleden. Voor Gm zijn de vermoedelijke genotypen genoteerd. Indien niet anders aangegeven zijn de meest voorkomende b-factoren (b^0, b^1, b^2, b^3) als b vermeld.

Familie		Gm	A ₂ m	Inv	
18	II	1 n +, b, f	1 +, 2 —	1 —,	propositus
	III	1 (n +, b, f/n —, g, zax)	1 +, 2 —	1 —,	
		2 n +, b, f	1 +, 2 —	1 —,	
		3 n +, b, f	1 +, 2 —	1 —,	
		4 n +, b, f	1 +, 2 —	1 —,	
		5 n +, b, f	1 +, 2 —	1 —,	
		6 (n +, b, f/n —, g, zax)	1 +, 2 —	1 —,	
		8 n +, b, f	1 +, 2 —	1 —,	
		9 n +, b, f	1 +, 2 —	1 —,	
19	II	1 (n —, g, za/n —, g, za)	1 +, 2 —	1 —, a —	propositus
		3 (n —, b, f/n —, g, za)	1 +, 2 —	1 —, a —	
		4 (n —, b, f/n —, g, za)	1 +, 2 —	1 —, a —	
		4a (n +, b, f/n —, g, za)	1 +, 2 —	1 —, a —	
	III	1 (n —, b, f/n —, g, za)	1 +, 2 —	1 —, a —	
		2 (n +, b, f/n —, b, f)	1 +, 2 —	1 —, a —	
		3 (n +, b, f/n —, g, za)	1 +, 2 —	1 —, a —	
		5 (n —, b, f/n —, g, za)	1 +, 2 —	1 —, a —	
		6 (n —, g, za/n —, g, za)	1 +, 2 —	1 —, a —	
20	II	1 (n —, b ⁰ b ¹ c ³ c ³ , f/n —, g, zax)	1 +, 2 —	1 —, a —	propositus
		2 (n +, b, f/n, g, zax)	1 +, 2 —	1 —, a —	
		3 (n —, b ⁰ b ¹ c ³ c ³ , f/n —, g, zax)	1 +, 2 —	1 —, a —	
		4 (n +, b, f/n —, g, zax)	1 +, 2 —	1 —, a —	
		5 (n +, b, f/n —, g, zax)	1 +, 2 —	1 —, a —	
	III	5a (n +, b, f/n —, g, zax)	1 +, 2 —	1 —, a —	
		1 (n +, b, f/n +, b, f)	1 +, 2 —	1 —, a —	
		2 (n +, b, f/n —, g, zax)	1 +, 2 —	1 —, a —	
		3 (n +, b, f/n —, g, zax)	1 +, 2 —	1 —, a —	
		4 (n +, b, f/n —, g, zax)	1 +, 2 —	1 —, a —	
		5 (n +, b, f/n +, b, f)	1 +, 2 —	1 —, a —	
21	II	1 n —, g, zax	1 +, 2 —	1 —, a —	proposita
	III	2 n +, b, f	1 +, 2 —	1 —, a —	
		2 n +, b, f	1 +, 2 —	1 —, a —	
		3 n +, b, f	1 +, 2 —	1 —, a —	
		4 n +, b, f	1 +, 2 —	1 —, a —	
		5 n +, b, f	1 +, 2 —	1 —, a —	
22	I	1 (n +, b, f/n —, b, f)	1 +, 2 —	1 —, a —	proposita
	II	2 n +, b, f	1 +, 2 —	1 —, a —	
		2a (n +, b, f/n —, g, za)	1 +, 2 —	1 +, a +	
		3 (n —, b, f/n —, b, f)	1 +, 2 —	1 —, a —	
		4 n +, b, f	1 +, 2 —	1 —, a —	
		5 n +, b, f	1 +, 2 —	1 —, a —	
		6 n +, b, f	1 +, 2 —	1 —, a —	
	III	7 (n —, b, f/n —, b, f)	1 +, 2 —	1 —, a —	
		1 (n +, b, f/n —, g, za)	1 +, 2 —	1 +, a +	
		2 n +, b, f	1 +, 2 —	1 —, a —	

TABEL B (vervolg)

Immuunglobuline-allotypen van patiënten met myelomatosis en van hun eerste graads familieleden. Voor Gm zijn de vermoedelijke genotypen genoteerd. Indien niet anders aangegeven zijn de meest voorkomende b-factoren (b^0, b^1, b^3, b^4) als b vermeld.

Familie		Gm	A ₂ m	Inv	
23	II	2 (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	propositus
		3 (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		4 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
	III	1 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
24	I	1a n+,b,f	1+,2—	l—,a—	propositus
		2 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
	II	2a (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		4 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		5 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		7 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		8 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		9 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
	III	1 (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		3 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		4 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		5 (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		6 (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		7 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
25	I	1 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	propositus
		II 1 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
	II	2 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l+,a+	
		2a (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
	III	2 (n+,b,f/n+,b,f)	1+,2—	l—,a—	
26	I	1a (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l+,a+	proposita
		II 1 (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
	II	2 n+,b,f	1+,2—	l+,a+	
		4 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		5 (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		6 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l+,a+	
		6a (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
	III	1 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		2 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
27	II	1 (n—,g,za/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	propositus
		2 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		3 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		4 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		4a (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		7 (n—,g,za/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		9 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
	III	1 (n+,b,f/n+,b,f)	1+,2—	l—,a—	paraproteïnemie
		2 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		3 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		4 (n—,g,za/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		5 (n+,b,f/n+,b,f)	1+,2—	l—,a—	

TABEL B (vervolg)

Immuuglobuline-allotypen van patiënten met myelomatosis en van hun eerste graads familieleden. Voor Gm zijn de vermoedelijke genotypen genoteerd. Indien niet anders aangegeven zijn de meest voorkomende b-factoren (b^0, b^1, b^2, b^3) als b vermeld.

Familie		Gm	A ₂ m	Inv	
28	II	2 (n—,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	propositus
		2a n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		6 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		8 (n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	
		9 (n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	
	III	1 (n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	
		2 (n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	
29	II	1 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	proposita
	III	1 n+,b,f	1+,2—	l+,a+	
		2 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		3 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		4 n+,b,f	1+,2—	l+,a+	
		5 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		6 n+,b,f	1+,2—	l+,a+	
30	II	1 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	propositus
		2 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		3 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		4 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
	III	4a (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		1 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		2 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		3 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		5 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		6 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		7 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		8 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
31	II	1 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2+	l—,	propositus
	III	1 (n—,g,za/n—,g,za)	1+,2+	l—,	
		2 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2+	l—,	
32	II	2 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	proposita
		3 (n—,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	
		4 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		5 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		7 (n—,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	
		7a (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		8 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
	III	1 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		2 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		3 (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
33	I	1 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		1a (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2+	l—,a—	

TABEL B (vervolg)

Immuunglobuline-allotypen van patiënten met myelomatosis en van hun eerste graads familieleden. Voor Gm zijn de vermoedelijke genotypen genoteerd. Indien niet anders aangegeven zijn de meest voorkomende b-factoren (b^0, b^1, b^2, b^3) als b vermeld.

Familie		Gm	A ₂ m	Inv	
	II	1 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2+	l—,a—	proposita
		2 n+,b,f	1+,2—	l—,a—	
		2a (n—,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	
		3 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2+	l—,a—	
		4 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2+	l—,a—	
		5 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2+	l—,a—	
	III	6 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2+	l—,a—	
		1 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,a—	
		2 (n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	
34	II	1 (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	proposita
		1a (n—,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	
		3 (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
		4 (n—,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,a—	
	III	1 (n—,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	
		2 (n—,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	
		3 (n—,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,a—	
35		n+,b,f	1+,2—	l—,	
36	II	1 (n+,b,f/n—,g,zax)	1+,2—	l—,	propositus
		1a (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,	
	III	1 (n+,b,f/n+,b,f)	1+,2—	l—,	
		2 (n—,g,zax/n—,g,za)	1+,2—	l—,	
		3 (n+,b,f/n+,b,f)	1+,2—	l—,	
		4 (n+,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,	
37	II	1 n+,b,f	1+,2—	l—,	propositus
		1a (n—,b,f/n—,g,za)	1+,2—	l—,	
	III	1 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,	
		2 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,	
		3 (n+,b,f/n—,b,f)	1+,2—	l—,	
38		n+,b,f	1+,2—	l—,	

TABEL C

Leucocytenantigenen en bloedgroepen van patiënten met myelomatosis en van hun eerste graads familieleden. Voor zover dat mogelijk was zijn, wat de leucocytenantigenen betreft, de genotypen vermeld.

Familie		HL-A antigenen	bloedgroepen									
1	II	1	(1,8/2,W15)	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)	proposita	
		3	(1,8/10,7b)	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)		
		2	(-,5/2,W15)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)		
		4	(-,5/2,W15)	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)		
		4a	(-,7b/1,8)	A ₁	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a—)		
	III	1	(1,8/2,W15)	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)		
2	I	1a	(-,13/3,7)	A ₁	MMs	P ₁ +	Lu(a+)	ccDEe	K—	Fy(a+)	propositus	
		1	(2,17/-,13)	A ₁	MMs	P ₁ +	Lu(a+)	CcDee	K—	Fy(a+)		
		2	(2,17/-,13)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a+)	ccDEe	K—	Fy(a+)		
		3	(2,17/3,7)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a+)	ccDEe	K—	Fy(a+)		
	III	3a	(9,7/W28,8)	A ₁ B	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a—)		
		4	(3,7/-,13)	A ₁	MMs	P ₁ +	Lu(a+)	CcDEe	K—	Fy(a+)		
		1	(2,17/9,7)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)		
		3	(2,17/9,7)	B	MMs	P ₁ +	Lu(a+)	ccDEE	K—	Fy(a+)		
3	II	1	2,7	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K+	Fy(a+)	proposita	
		2	2,7	B	NNs	P ₁ —	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)		
		3	2,7	B	MNs	P ₁ —	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a—)		
		5	2,7	A ₁	NNs	P ₁ —	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a—)		
		5a	2,W10,W15	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CCDec	K—	Fy(a+)		
		6	2,7	A ₁ B	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a—)		paraproteïne
		6a	(2,W15/10,11?,-)	A ₁	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccd*Ee	K—	Fy(a—)		
	III	7	2,7	A ₁ B	MNs	P ₁ —	Lu(a—)	ccdee	K+	Fy(a+)	propositus	
		1	2,7,W15	O	NNs	P ₁ —	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a+)		
		2	2,7,W10	O	NNs	P ₁ —	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a—)		
		3	2,7,W10	O	MNs	P ₁ —	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a—)		
		4	(2,2/10,11?,-)	A ₁	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a—)		
		5	(2,2/2,W15)	B	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a—)		
		6	(2,7/10,11?,-)	B	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a—)		
4	II	2	(1,8/9,W15)	A ₂	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)	proposita	
		2a	2,W5	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a+)	ccDEe	K—	Fy(a+)		
		3	1,8	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)		
7	I	1	1,8	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CCDec	K—	Fy(a+)	propositus	
		1a	1,8	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	CCDec	K—	Fy(a+)		
	II	1	1,8	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	CCDec	K—	Fy(a+)		
		2	1,8	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CCDec	K—	Fy(a+)		
8	III	1a	(W28,12/1,7)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)	proposita	
		1	(3,W15/W28,12)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	Ccd*ee	K—	Fy(a+)		
		2	(3,7/W28,12)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	Ccd*ee	K—	Fy(a+)		
		3	(3,7/1,7)	O	NNs	P ₁ —	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a+)		
		4	(3,W15/1,7)	A ₁	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	Ccd*ee	K—	Fy(a+)		
		5	(3,W15/1,7)	A ₁	MNS	P ₁ —	Lu(a—)	Ccd*ee	K—	Fy(a+)		
		6	(3,7/W28,12)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a+)		
		7	(3,7/1,7)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	Ccd*ee	K—	Fy(a+)		
		8	(3,7/W28,12)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a+)		
		9	(3,W15/W28,12)	O	MNS	P ₁ —	Lu(a—)	Ccd*ee	K—	Fy(a+)		

N.B. d* = anti (D+D^u) positief

TABEL C (vervolg)

Leucocytenantigenen en bloedgroepen van patiënten met myelomatosis en van hun eerste graads familieleden. Voor zover dat mogelijk was zijn, wat de leucocytenantigenen betreft, de genotypen vermeld.

Familie			HL-A antigenen	bloedgroepen							
9	II	2	(1,-/?/W15)	A ₁	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)	proposita
		4	(1,-/?/W28,12)	A ₁	MNs	P ₁ —	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)	
		7	(1,-/?/W15)	A ₁	MNs	P ₁ —	Lu(a—)	c ^w CD _{Dee}	K—	Fy(a—)	
	III	1	(1?,-/?/W15)	A ₁	MNS	P ₁ —	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a—)	
		2	(1,-/?/12)	A ₁	MMs	P ₁ —	Lu(a—)	ccdee	K+	Fy(a—)	
10	II	1	(-,27/1,8)	A ₁	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a+)	propositus
		3	(2,W5/1,8)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)	
		3a	(2,W15/1,8)	A ₁	MMs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a—)	
	III	5	(1,8/1,8)	A ₁	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a—)	
		10	(2,W15/1,8)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a+)	
12	III	1	(9,W22/3,7)	O	NNs	P ₁ —	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)	
		2	(9,W22/3,7)	O				CCDee			
		3	(9,W22/2,-)	O	NNs	P ₁ —	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a+)	
		4	(9,W22/3,7)	O	MNs	P ₁ —	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)	
		5	(3,W15/2,-)	O	NNs	P ₁ —	Lu(a—)	CCDee	K+	Fy(a+)	
		6	(3,W15/2,-)	O	MMs	P ₁ —	Lu(a—)	CcDEe	K+	Fy(a+)	
		8	(2,7/2,8)	A ₁	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K+	Fy(a+)	
		9	(2,7/3,W15)	O	MNs	P ₁ —	Lu(a—)	CCDee	K+	Fy(a+)	
		10	(2,8/3,W15)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDFe	K—	Fy(a+)	
		11	(2,8/3,W15)	A ₁	NNs	P ₁ —	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a+)	
		12	(2,8/3,W15)	A ₁	NNs	P ₁ —	Lu(a—)	CcDEe	K+	Fy(a+)	
		16		(9,12/1,7)	O				CcDee		
17	II	1	(2,W15/2?,7)	A ₂	MNs	P ₁ —	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)	propositus
		3	(2,W15/2?,7)	A ₂	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)	
		4	(2,W15/9,27)	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)	
		5	(2,W15/9,27)	A ₂	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)	
		5a	(2,W15/-,7)	A ₁	MMS	P ₁ —	Lu(a+)	ccdee	K—	Fy(a+)	
		6	(2,W15/2?,7)	A ₂	MNs	P ₁ —	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)	
	III	1	(9,27/-,7)	A ₁	MMS	P ₁ +	Lu(a+)	ccdee	K—	Fy(a+)	
		2	(9,27/-,7)	A ₁	MMS	P ₁ +	Lu(a+)	ccdee	K—	Fy(a+)	
19	II	1	(2,W15/9,12)	A ₁	NNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K+	Fy(a—)	propositus
		3	(1,5/2,W15)	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a—)	
		4	(1,5/2,W15)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)	
		4a	(1,W5/2,13)	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a+)	
	III	1	(1,W5/2,W15)	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a+)	
		2	(1,W5/1,5)	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a+)	
		3	(2,13/2,W15)	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a—)	
		5	(1,W5/1,5)	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a—)	
20	II	1	(-,17/W19,5)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDec	K—	Fy(a—)	propositus
		2	(-,17/11,7b extra)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDec	K—	Fy(a+)	
		3	(2,W10/W19,5)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDec	K—	Fy(a—)	
		4	(2,W10/11,7b extra)	A ₁	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a+)	
		5	(2,W10/W19,5)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a+)	
		5a	(9,W10/1,7b extra)	O	NNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)	

TABEL C (vervolg)

Leucocytenantigenen en bloedgroepen van patiënten met myelomatosis en van hun eerste graads familieleden. Voor zover dat mogelijk was zijn, wat de leucocytenantigenen betreft, de genotypen vermeld.

Familie		HL-A antigenen	bloedgroepen										
III	1	(2,W10/9,W10)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a+)				
	2	(2,W10/9,W10)	O	NNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a+)				
	3	(2,W10/9,W10)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a—)				
	4	(W19,5/9,W10)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a—)				
	5	(2,W10/9,W10)	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a—)				
21	II	1	(1,5/3,7)	A ₂	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K+	Fy(a+)	proposita		
		2	(1,5/1,12)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K+	Fy(a+)			
	2a	(2,W15/2,7)											
	III	2	(1,12/2,7)	B	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K+	Fy(a+)			
		3	(1,5/2,W15)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K+	Fy(a+)			
		4	(1,12/2,7)	B	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K+	Fy(a+)			
		5	(1,5/2,W15)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a+)			
		6	(1,5/2,7)	B	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)			
	22	I	1	(2,8/3,W5)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEE	K—		Fy(a+)	proposita
			II 2	(3,W5/10,W16)	A ₁	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEE	K—		Fy(a+)	
		2a	(1,8/3,5)	O	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)			
3		(1,W10/2,8)	O	MNs	P ₁ —	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)				
4		(1,W10/2,8)	A ₁	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEE	K—	Fy(a—)				
5		(3,W5/10,W16)	O	MMS	P ₁ —	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)				
6		(1,W10/2,8)	A ₁	MNs	P ₁ —	Lu(a—)	ccDEE	K—	Fy(a+)				
7		(1,W10/2,8)	A ₁	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)				
III		1	(3,W5/3,5)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)			
		2	(10,W16/3,5)	A ₁	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)			
23		II	2	(2,W10/W28,-)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a—)	propositus	
			3	(2,12/W28,-)	B	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEE	K—	Fy(a+)		
	4		(2,W10/W28,-)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a—)			
	III 1	(11,W5/W28,-)	B	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a—)				
24	I	1a	(9,7/2,W5)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a—)	propositus		
		II 2	(2,14/9,7)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a—)			
	2a	(1,27/2,12)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)				
	4	(-,5/9,7)	O	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a—)				
	5	(2,14/2,W5)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a—)				
	7	(-,5/2,W5)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a—)				
	8	(2,14/9,7)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a—)				
	9	(2,14/9,7)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a—)				
	III	1	(2,14/2,12)	O	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)			
		3	(2,14/1,27)	O	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)			
		4	(2,14/1,27)	O	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)			
		5	(9,7/2,12)	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)			
		6	(2,14/1,27)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a+)			
		7	(9,7/1,27)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)			
25	I	1	(2,17/1,7)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a—)	propositus		
		II 1	(2,17/2?,W10)	A ₁	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a—)			
	2	(-,12/1,7)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a—)				
	2a	(2,W5/W19,W10)	A ₁	MNs	P ₁ —	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a+)				

TABEL C (vervolg)

Leucocytenantigenen en bloedgroepen van patiënten met myelomatosis en van hun eerste graads familieleden. Voor zover dat mogelijk was zijn, wat de leucocytenantigenen betreft, de genotypen vermeld.

Familie	HL-A antigenen	bloedgroepen						
III	1 (-,7/W19,W10)	O	NNs	P ₁ —	Lu(a—)	CcDce	K—	Fy(a—)
	2 (-,12/2,W5)	A ₁	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDce	K—	Fy(a—)
26	I 1a (-,12/1,-)	O	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDce	K—	Fy(a+)
	II 2 (11,W5/1,-)	O	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CCDce	K—	Fy(a+)
	6 (-,-/W29,12)	O	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CCDce	K—	Fy(a+)
	6a (2,12/2,7)	O	NNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)
	III 1 2,12	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)
	2 2,12	O	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)
27	II 2 (2,W15/2,W10)	A ₁	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)
	3 (3,7/2,W10)	A ₁	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)
	4 (2,W15/2,W10)	A ₁	MNs	P ₁ —	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)
	4a (9,5/2,7)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDce	K—	Fy(a+)
	7 (2,W15/2,W10)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDce	K—	Fy(a+)
	9 (2,W15/2,W10)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDce	K—	Fy(a+)
	III 1 (2,W15/9,5)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)
	2 (2,W15/9,5)	A ₁	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)
	3 (2,W15/2,7)	O	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CCDce	K—	Fy(a+)
	4 (2,W10/9,5)	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)
	5 (2,W10/9,5)	A ₁	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CCDce	K—	Fy(a+)
28	II 2 (2,12/2,W15)	A ₂	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)
	2a (1,-/3,W22)	A ₂	MNs	P ₁ —	Lu(a—)	CcDce	K—	Fy(a+)
	6 (3,7/-,7b extra)	A ₁	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)
	8 (2,12/2,W15)	O	NNs	P ₁ —	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)
	9 (2,12/-,7b extra)	A ₁	NNs	P ₁ —	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)
	III 1 (2,W15/1,-)	A ₂	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)
	2 (2,12/3,W22)	A ₂	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)
29	II 1 (9,W10/11,5)	B	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a—)
	III 1 (1,8/11,5)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CCDce	K—	Fy(a+)
	2 (10,3/11,5)	B	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	CCDce	K—	Fy(a—)
	3 (10,3/11,5)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEE	K—	Fy(a—)
	4 (10,3/11,5)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CCDce	K—	Fy(a—)
	5 (1,8/11,5)	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEE	K—	Fy(a—)
	6 (1,8/11,5)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEE	K—	Fy(a—)
30	II 1 (9,7/1,8)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEE	K+	Fy(a+)
	2 (W28,27/1,8)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)
	3 (W28,27/2,W10)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K+	Fy(a+)
	4 (9,7/2,W10)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K+	Fy(a+)
	4a (2,8/11,W10)	A ₁	NNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDce	K—	Fy(a—)
	III 1 (9,7/2,8)	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)
	2 (2,W10/11,W10)	A ₁	NNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDce	K+	Fy(a+)
	3 (9,7/2,8)	A ₁	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a—)
	5 (9,7/2,8)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDce	K—	Fy(a—)
	6 (2,W10/2,8)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K+	Fy(a+)
	7 (2,W10/2,8)	A ₁	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K+	Fy(a+)
	8 (9,7/2,8)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDce	K+	Fy(a—)

TABEL C (vervolg)

Leucocytenantigenen en bloedgroepen van patiënten met myelomatosis en van hun eerste graads familieleden. Voor zover dat mogelijk was zijn, wat de leucocytenantigenen betreft, de genotypen vermeld.

Familie	HL-A antigenen	bloedgroepen						
31	II 1 (W19/2,W5/3,7)	O	MNs	P ₁ —	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a+) propositus
	III 1 (3,7/2,5)	O	MNs	P ₁ —	Lu(a—)	CcDee	K+	Fy(a+)
	2 (3,7/2,5)	O	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K+	Fy(a+)
32	II 2 (2,W10/W26,W16)	A ₁	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	ccd*Ee	K+	Fy(a+)
	3 (2,W10/9,12)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a+)
	4 (2,W10/W26,W16)	A ₁	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	ccd*Ee	K+	Fy(a+)
	5 (2,W10/W26,W16)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K+	Fy(a+)
	7 (2,W10/W26,W16)	A ₁	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	ccd*Ee	K—	Fy(a+)
	7a (1,7/2,W22)	O	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a+)
	8 (1,17/9,12)	A ₁	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K+	Fy(a+)
	III 1 (1,7/2,W10)	A ₁	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)
	2 (2,W22/2,W10)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a+)
	3 (2,W22/W26,W16)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)
33	I 1 (3,5/2,W18)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a—)
	1a (2,W15/3,W5)	B	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)
	II 1 (10,-/2,W15)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a—)
	2 (2,W18/2,W15)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)
	2a (W29,12/2,W18)	A ₂ B	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K+	Fy(a—)
	3 (3,5/2,W15)	B	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a—)
	4 (3,5/3,W5)	O	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a—)
	5 (3,5/2,W15)	O	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a—)
	6 (2,W18/3,W5)	B	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a+)
	III 1 (2,W15/2,W18)	A ₂	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a—)
	2 (2,W15/W29,12)	B	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K+	Fy(a—)
34	II 1 (-,5/W29,-)	O	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a—)
	1a (2,7/W32,12)	O	MNs	P ₁ —	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)
	3 (-,5/W29,-)	O	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a+)
	4 (-,5/W29,-)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a—)
	III 1 (W32,12/-,5)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a—)
	2 (W32,12/-,5)	O	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	ccDEe	K—	Fy(a—)
	3 (W32,12/-,5)	O	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	ccdee	K—	Fy(a+)
35	(1,8/2,W10)	O	MMS	P ₁ —	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)
36	II 1 (W23,12/W24,12)	A ₂	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDee	K—	Fy(a+)
	1a (W26,27/2,7)	O	MMS	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a—)
	III 1 (W24,12/2,7)	A ₁	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a+)
	2 (W23,12/W26,27)	A ₂	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a+)
	3 (W23,12/2,7)	O	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a—)
	4 (W24,12/W26,27)	A ₂	MNs	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a—)
37	II 1 (2,7/2,17)	A ₁	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)
	1a (3,14/3,W5)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a+)
	III 1 (2,7/3,W5)	A ₁	MNS	P ₁ +	Lu(a—)	CcDEe	K—	Fy(a+)
	2 (2,17/3,W5)	A ₁	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a+)
	3 (2,17/3,14)	A ₁	NNs	P ₁ +	Lu(a—)	CCDee	K—	Fy(a+)
38	(2,5/3,7)	O	MMS	P ₁ —	Lu(a—)	ccDFe	K—	Fy(a+)

TABEL D
Mortaliteit t.g.v. multipel myeloom ¹⁾, 1961—1972 ²⁾
Vrouwen

jaar	< 40 jaar	40—44	45—49	50—54	55—59	60—64	65—69	70—74	75—79	80—84	≥ 85 jaar	alle leeftijden	gestandaardiseerde rates ³⁾
	absolute aantallen												
1961	—	—	4	2	11	11	21	15	15	14	2	95	
1962	4	—	2	8	15	17	21	19	18	4	1	109	
1963	—	3	5	7	10	15	16	24	22	10	4	117	
1964	—	1	9	7	8	16	25	18	22	10	6	122	
1965	2	1	3	9	13	24	24	36	15	14	8	149	
1966	1	2	3	4	11	16	20	19	25	14	10	125	
1967	1	—	6	8	12	14	25	25	33	14	6	144	
1968	2	—	6	6	15	14	27	32	27	16	14	159	
1969	1	1	1	11	11	20	25	17	29	24	11	151	
1970	1	2	7	7	8	18	23	32	21	21	12	152	
1971	2	1	5	11	14	34	29	38	23	15	13	185	
1972	2	—	7	10	9	37	31	38	32	24	16	206	
	rates per 100.000												
1961	—	—	1,2	0,6	3,7	4,3	9,9	9,4	13,9	23,4	6,7	1,6	4,9
1962	0,11	—	0,6	2,5	5,0	6,5	9,6	11,6	16,1	6,5	3,2	1,8	5,1
1963	0,03	0,8	1,5	2,1	3,3	5,6	7,2	14,3	19,0	15,7	12,2	1,9	5,6
1964	—	0,3	2,7	2,1	2,6	5,9	11,0	10,3	18,4	15,1	17,4	2,0	5,7
1965	0,05	0,3	0,9	2,7	4,1	8,6	10,3	20,0	12,2	20,3	21,9	2,4	5,8
1966	0,03	0,5	0,9	1,2	3,5	5,6	8,4	10,2	19,8	19,5	26,1	2,0	5,6
1967	0,03	—	1,7	2,4	3,8	4,8	10,3	13,0	25,3	18,8	14,9	2,3	6,2
1968	0,05	—	1,6	1,8	4,7	4,7	10,8	16,1	20,0	20,6	33,1	2,5	6,7
1969	0,02	0,3	0,3	3,3	3,4	6,7	9,8	8,4	20,7	29,9	24,9	2,3	6,2
1970	0,02	0,5	1,8	2,1	2,5	5,9	8,8	15,5	14,5	25,4	25,8	2,3	6,1
1971	0,05	0,3	1,3	3,2	4,3	11,2	10,8	18,0	15,4	17,5	26,7	2,8	7,3
1972	0,05	—	1,8	2,8	2,7	12,0	11,4	17,6	20,7	27,2	31,6	3,1	7,9

Mannen

jaar	< 40 jaar	40—44	45—49	50—54	55—59	60—64	65—69	70—74	75—79	80—84	≥ 85 jaar	alle leeftijden	gestandaardiseerde rates ³⁾
	absolute aantallen												
1961	1	4	5	11	19	31	33	32	29	9	4	178	
1962	1	1	5	7	15	27	36	29	20	14	3	158	
1963	—	3	4	8	18	16	24	35	15	16	5	144	
1964	1	1	3	12	12	26	41	28	15	12	10	161	
1965	1	2	6	10	17	22	24	39	23	15	6	165	
1966	1	2	4	12	20	25	29	36	29	18	9	185	
1967	1	7	6	8	19	28	26	30	28	18	7	182	
1968	—	1	3	13	17	21	39	25	38	18	7	182	
1969	4	2	6	8	20	30	30	32	29	24	14	199	
1970	1	3	2	11	13	36	35	35	28	22	18	204	
1971	1	3	8	12	19	27	30	37	50	14	13	214	
1972	1	3	8	11	18	22	37	36	32	13	8	189	
	rates per 100.000												
1961	0,03	1,2	1,5	3,6	6,9	13,6	17,7	22,8	30,8	17,6	17,1	3,1	9,2
1962	0,03	0,3	1,5	2,3	5,4	11,6	18,9	20,3	20,7	26,8	12,1	2,7	8,0
1963	—	0,8	1,2	2,6	6,4	6,7	12,4	24,1	15,2	30,2	19,5	2,4	7,2
1964	0,03	0,3	0,9	3,8	4,2	10,7	20,9	19,0	14,9	22,2	37,4	2,7	7,9
1965	0,02	0,5	1,8	3,2	5,9	8,8	12,1	25,9	22,5	26,9	21,4	2,7	8,0
1966	0,02	0,5	1,2	3,8	6,9	9,9	14,5	23,5	28,0	31,4	30,9	3,0	8,8
1967	0,02	1,9	1,7	2,5	6,5	10,9	12,7	19,2	26,7	33,9	46,1	3,0	8,8
1968	—	0,3	0,8	4,1	5,7	8,1	18,7	15,8	35,8	29,7	22,3	2,9	8,4
1969	0,09	0,5	1,6	2,6	6,7	11,4	14,1	20,1	27,0	38,8	43,5	3,1	8,9
1970	0,02	0,8	0,5	3,5	4,3	13,5	16,1	21,8	25,7	35,2	54,5	3,1	9,2
1971	0,02	0,8	2,2	3,7	6,3	10,1	13,6	22,8	45,2	22,2	37,9	3,2	9,5
1972	0,02	0,8	2,2	3,3	5,9	8,2	16,5	21,9	28,6	20,4	22,7	2,8	8,3

¹⁾ I.C.D. 1955 en I.C.D. 1965: nr 203

²⁾ Gestandaardiseerde sterftecijfers van bevolking ≥ 40 jaar.

Standaard bevolking: vrouwen ≥ 40 jaar, 1970.

³⁾ Gegevens verstrekt door de afdeling gezondheidsstatistiek van het Centraal Bureau voor de Statistiek te Den Haag.

⁴⁾ Gestandaardiseerde sterftecijfers van bevolking ≥ 40 jaar.

Standaard bevolking: mannen ≥ 40 jaar, 1970.

LITERATUUR

- ABADI, I., L. KORNGOLD, R. FREYBERG (1968): Monoclonal immunoglobulins in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 11, 91.
- ABDOU, N. I., N. L. ABDOU (1972 a): Anti-immunoglobulins in multiple myeloma. *Clin. exp. Immunol.* 11, 57.
- ABDOU, N. L., N. I. ABDOU (1972 b): Comparative study of immunoglobulin receptors on B cells of human bone marrow and peripheral blood. *Blood* 40, 959.
- AISENBERG, A. C., K. J. BLOCH (1972): Immunoglobulins on the surface of neoplastic lymphocytes. *New Engl. J. Med.* 287, 272.
- ALEXANDER, L. L., D. L. BENNINGHOF (1965): Familial multiple myeloma. *J. Nat. Med. Ass.* 57, 471.
- ALEXANDER, L. L., D. L. BENNINGHOF (1967): Familial multiple myeloma. *J. Nat. Med. Ass.* 59, 278.
- ALEXANIAN, R., A. HAUT, A. U. KAHN, M. LANE, E. M. McKELVEY, P. J. MIGLIORE, W. J. STUCKEY Jr., H. E. WILSON (1969): Treatment for multiple myeloma: Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *J. A. M. A.* 208, 1680.
- ALEXANIAN, R., P. J. MIGLIORE (1970): Normal immunoglobulins in multiple myeloma: Effect of melphalan chemotherapy. *J. Clin. Lab. Med.* 75, 225.
- ALLANSMITH, M., B. McCLELLAN, M. BUTTERWORTH (1967 a): Stability of human immunoglobulin levels. *Proc. Soc. Exp. Med.* 125, 404.
- ALLANSMITH, M., B. McCLELLAN, M. BUTTERWORTH (1967 b): Evidence for the independence of human immunoglobulin class levels. *J. Immunol.* 13, 483.
- ALLANSMITH, M., B. McCLELLAN, M. BUTTERWORTH (1969): The influence of heredity and environment on human immunoglobulin levels. *J. Immunol.* 102, 1504.
- ALLEN, D. W., PH. COLE (1972): Viruses and Human Cancer. *New Engl. J. Med.* 286, 70.
- ALLISON, A. C. (1973): Mechanisms of tolerance and autoimmunity. *Ann. rheum. Dis.* 32, 283.
- ALPER, C. A. (1973): B-lymphocyte malignancy. *New Engl. J. Med.* 289, 154.
- AMBROSE, C. T. (1969): Regulation of the secondary antibody response in vitro. Enhancement by Actinomycin D and inhibition by a macromolecular product of stimulated lymph node cultures. *J. Exp. Med.* 130, 1003.
- AMIEL, J. L. (1967): Study of the leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease. *Histocompatibility Testing 1967*, 79. (Munksgaard, Copenhagen).
- AMSHAUGH, D. F., C. T. HANSEN, B. PRESCOTT, PH. W. STASHAK, D. R. BARTHOLD, PH. J. BAKER (1972): Genetic control of the antibody response to type III pneumococcal polysaccharide in mice. I. Evidence that an X-linked gene plays a decisive role in determining responsiveness. *J. Exp. Med.* 136, 931.
- ANDERS, G. J. P. A., W. L. GOUW (1966): Cytogenetic aspects of Waldenström's macroglobulinemia. *Ned. T. Geneesk.* 110, 1930.
- ANDERSON, H. R. (1972): Allotypic suppression of adult mouse spleen cells: cell differentiation, class restriction and allotypic exclusion. *Eur. J. Immunol.* 2, 11.
- ANDERSON, L. G., N. TALAL (1972): The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 10, 199.
- ASKONAS, B. A., A. R. WILLIAMSON (1972 a): Dominance of a Cell Clone forming antibody to DNP. *Nature* 238, 339.
- ASKONAS, B. A., A. R. WILLIAMSON (1972 b): Factors affecting the propagation of a B cell clone forming antibody to 2,4 dinitrophenyl group. *Eur. J. Immunol.* 2, 487.

- ASKONAS, B. A. (1974): Immunoglobulin biosynthesis and its control. *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)* 125 C, 253.
- ASTALDI, G., S. ERIDANI, G. B. PONTI (1968): The proliferative activity of plasma cells from plasmocytoma in vitro. *Europ. J. Cancer* 4, 9.
- AXELSSON, U., J. HÄLLEN (1965): Familial occurrence of pathological serum-proteins of different γ -globulin groups. *Lancet* II, 369.
- AXELSSON, U., R. BACHMAN, J. HÄLLEN (1966): Frequency of pathological proteins (M-components) in 6.995 sera from an adult population. *Acta Med. scand.* 179, 235.
- AXELSSON, U., J. HÄLLEN (1972): A population study on monoclonal gammopathy. Follow up after 5,5 years on 64 subjects detected by electrophoresis of 6.995 sera. *Acta Med. Scand.* 191, 111.
- BAKER, P. J., P. W. STASHAK (1969): Quantitative and qualitative studies on the primary antibody response to pneumococcal polysaccharides at the cellular level. *J. Immunol.* 103, 1342.
- BAKER, P. J., P. W. STASHAK, D. F. AMSBAUGH, B. PRESCOTT (1971 a): Characterization of the antibody response to type III pneumococcal polysaccharide at the cellular level. I. Dose-response studies and the effect of prior immunization on the magnitude of the antibody response. *Immunology* 20, 469.
- BAKER, P. J., P. W. STASHAK, D. F. AMSBAUGH, B. PRESCOTT (1971 b): Characterization of the antibody response to type III pneumococcal polysaccharide at the cellular level. II. Studies on the relative rate of antibody synthesis and the release by antibody-producing cells. *Immunology* 20, 481.
- BAKER, PH. J., B. PRESCOTT, P. W. STASHAK, D. F. AMSBAUGH (1971 c): Characterization of the antibody response to type III pneumococcal polysaccharide at the cellular level. III. Studies on the average avidity of the antibody produced by specific plaque-forming cells. *J. Immunol.* 107, 719.
- BALL, J. K., N. R. SINCLAIR, J. A. McCARTER (1966): Prolonged immunosuppression and tumor induction by a chemical carcinogen injected at birth. *Science* 152, 650.
- BARTH, W. F., J. T. WILLERSON, T. A. WALDMANN, J. L. DECKER (1969): Primary amyloidosis. *Am. J. Med.* 47, 268.
- BENACERRAF, B., H. O. McDEVITT (1972): Histocompatibility-linked immune response genes. *Science* 175, 273.
- BERGE, B. S. ten, (1965): Paraproteinémie. Proefschrift, Groningen.
- BERGSAGEL, D. E., F. A. VALERIOTE (1968): Growth characteristics of a mouse plasma cell tumor. *Cancer Res.* 21, 2187.
- BERGSAGEL, D. E. (1972): Plasma cell myeloma. An interpretive review. *Cancer*, 30, 1588.
- BERLIN, S. O., H. ODENBERG, L. WEINGART (1968): Familial occurrence of M-components. *Acta Med. Scand.* 183, 347.
- BERTRAMS, J., E. KUWERT, U. BÖHME, H. E. REIS, W. M. GALLMEIER, O. WETTER, C. G. SCHMIDT (1972): HL-A antigens in Hodgkin's disease and multiple myeloma. Increased frequency of W 18 in both diseases. *Tissue Antigens* 2, 41.
- BEYERS, V. S., E. E. SERCARZ (1968): The X-Y-Z scheme of immunocyte maturation. *J. Exp. Med.* 127, 307.
- BHOOMPALAM, N., V. YAKULIS, N. COSTEA et. al. (1972): Surface immunoglobulins of circulating lymphocytes in mouse plasmacytoma. II The influence of plasmacytoma RNA on surface immunoglobulins of lymphocytes. *Blood* 39, 465.
- BILSKI-PASQUIER, G., R. ZITTOUN, J. C. HOMBERG (1968): Paraproteinémies IgG et IgA non myélomateuses. *Sem. Hôp. Paris* 44, 145.
- BIOZZI, G. et al. (1971): Genetic regulation of the function of antibody-producing cells. *Progr. Immunol.* 1, 530.

- BIOZZI, G. (1972): In: Genetic control of immune responsiveness, 317. H.O. McDewitt and M. Landy Ed. Academic Press New York, London.
- BIOZZI, G., C. STIFFEL, D. MOUTON, Y. BOUTHILLIER, C. DECREUSE-FOND (1972): Cytodynamics of the immune response in two lines of mice genetically selected for „high” and „low” antibody synthesis. *J. Exp. Med.* 135, 1071.
- BLETCHER, T. E., J. F. SOOTHILL, M. A. VOYCE, W. H. C. WALKER (1968): Antibody deficiency syndrome. A case with normal immunoglobulin levels. *Clin. exp. Immunol.* 3, 47.
- BLOMBERG, B., W. R. GECKELER, M. WEIGERT (1972): Genetics of the antibody response to dextran in mice. *Science* 177, 178.
- BODMER, W. F. (1972): Evolutionary significance of the HL-A system. *Nature* 237, 139.
- BRAUN, D. G., A. S. KELUS (1973): Idiotypic specificity of rabbit antibodies to streptococcal group polysaccharides. *J. Exp. Med.* 138, 1248.
- BRESCIANI, F. (1968): Cell Proliferation in Cancer. *Europ. J. Cancer.* 4, 343.
- BRETSCHER, P. A., M. COHN (1970): A theory of self-non self discrimination. *Science* 169, 1042.
- BRETSCHER, P. A. (1971): The control of humoral and associative antibody synthesis. *Transp. Rev.* 2, 217.
- BRITTON, S., T. WEPSIC, G. MÜLLER (1968 a): persistence of immunogenicity of two complex antigens retained in vivo. *Immunology* 14, 491.
- BRITTON, S., G. MÜLLER (1968 b): Regulation of antibody synthesis against *Escherichia coli* endotoxin. I Suppressive effect of endogenously produced and passively transferred antibodies. *J. Immunol.* 100, 1326.
- BROEK, A. A. VAN DEN, (1971): Immune suppression and histophysiology of the immune response. Proefschrift, Groningen.
- BUCKLEY, C. E., F. C. DORSFY (1971): Serum immunoglobulin levels throughout the life-span of healthy man. *Annals Int. Med.* 75, 673.
- BULLOCK, W. W., E. MÜLLER (1972): Spontaneous B cell activation due to loss of a normal mouse serum suppressor. *Europ. J. Immunol.* 2, 514.
- BULLOUGH, W. S., E. B. LAURENCE (1968): Chalmers and cancer. *Nature* 220, 134.
- BUREAU, Y. (1968): Macroglobulinémie au cours d'une maladie de Kahler. *Presse Med.* 76, 961.
- BURNET, F. M. (1959): The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity. (Cambridge University Press).
- BUTTERWORTH, M. B., McCLELLAN, M. ALLANSMITH (1967): Influence of sex on immunoglobulin levels. *Nature* 214, 1224.
- BYSTRYN, J. C., I. SCHENKEIN, J. W. UHR (1971): A model for the regulation of antibody synthesis by serum antibody. *Progress in Immunol.* 1, 627.
- CAPRA, J. D., J. M. KEHOE, R. J. WINCHESTER, H. G. KUNKEL (1971): Structure-function relationships among anti-gammaglobulin antibodies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 190, 371.
- CAPRA, J. D., R. L. WASSERMAN, J. M. KEHOE (1973): Phylogenetically associated residues within the V_H III subgroup of several mammalian species. Evidence for a „Pauic-gene” basis for antibody diversity. *J. Exp. Med.* 138, 410.
- CARSON, D., M. WEIGERT (1973): Immunochemical analysis of the cross-reacting idiotypes of mouse myeloma proteins with anti-dextran activity and normal anti-dextran antibody. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 70, 235.
- CARTER, C. O. (1969): Genetics of common disorders. *Brit. Med. Bull.* 25, 52.
- CASTLEMAN, B., B. KIBBEE (1959): Case records of the Massachusetts General Hospital. *New Engl. J. Med.* 260, 1336.
- CATOVSKY, D., N. B. IKOKU, W. R. PITNEY, D. A. G. GALTON (1970): Thrombo embolic complications in myelomatosis. *Brit. Med. J.* III, 438.

- CATOVSKY, D., M. T. SHAW, A. V. HOFFBRAND, J. V. DACIE (1971): Sideroblastic anaemia and its association with leukaemia and myelomatosis: A report of five cases. *Brit. J. Haem.* 20, 385.
- CAWLEY, L. P., J. R. SCHENKEN (1970): Monoclonal hypergammaglobulinemia of the γ M type in a nine-year-old girl with ataxia-telangiectasia. *Am. J. Clin. Path.* 54, 790.
- CEPPELLINI, R. (1972): In: Genetic control of immune responsiveness, 179. H. O. McDavitt and M. Landy, Ed. Academic Press. New York.
- CHEN, F. W., A. D. STROSBURG, E. HABER (1973): Evolution of the immune response to type III and VIII pneumococcal polysaccharides. *J. Immunol.* 110, 98.
- CHONÉ, B., G. ROOS (1969): Elektronenmikroskopischer Beitrag zur Klassifikation atypischer Myelomzellen. *Haematologia* 3, 75.
- CHURG, J., A. J. GORDON (1950): Multiple myeloma. Lesions of the extra osseous hematopoietic system. *Am. J. Clin. Pathol.* 20, 934.
- CLAMAN, H. N., D. E. MOSIER (1972): Cell-cell interactions in antibody production. *Progr. Allergy* 16, 40.
- CLAUVEL, J. P., F. DANON, M. SELIGMANN (1971): Immunoglobulins monoclonales décelées en l'absence de myélome ou de macroglobulinémie de Waldenström. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 11, 677.
- CLEYNDELT (1921): zie Mandema 1956.
- COHEN, A. S., W. C. BOYD, S. GOLDWASSER, E. S. CATHART, M. HEISER (1963): Correlation between rheumatic diseases and Rh blood groups. *Nature* 200, 1215.
- COHN, M. (1971): The take-home lesson 1971. *Ann. N. Y. Ac. Sci.* 190, 529.
- COHN, M. (1972): In: Genetic control of immune responsiveness. H. O. McDavitt en M. Landy Ed. Academic Press New York London.
- CONE, L., J. W. UHR (1964): Immunological deficiency disorders associated with chronic lymphatic leukemia and multiple myeloma. *J. Clin. Invest.* 43, 2241.
- COOMBS, R. R. A., H. SMITH (1968): The allergic response and immunity. In: P. G. H. Gell en R. R. A. Coombs. Clinical aspects of immunology. Second edition. Chapter 15, 423 (Blackwell).
- COOPER, M. D., A. R. LAWTON, D. E. BOCKMAN (1971): Agammaglobulinemia with B-lymphocytes: Specific defect of plasma cell differentiation. *Lancet* II, 791.
- COOPER, M. D., A. R. LAWTON, P. W. KINCADE (1972): A two-stage model for development of antibody producing cells. *Clin. exp. Immunol.* 11, 143.
- COOPER, P. R., H. SMITH (1973): Influence of cell-free ascites fluid and adenosine 3^{15} -cyclic monophosphate upon the cell kinetics of Ehrlich's ascites carcinoma. *Nature* 241, 457.
- COOPERBAND, S. R., A. M. BADGER, R. C. DAVIS, K. SCHMID, J. A. MANNICK (1972): The effect of immunoregulatory α globulin (IRA) upon lymphocytes in vitro. *J. Immunol.* 109, 154.
- CRADDOCK, C. G., R. LONGMIRE, R. McMILLAN (1971): Lymphocytes and the immune response. *New Engl. J. Med.* 285, 378.
- CRADDOCK, C. G. (1972): Techniques for studying granulocyte kinetics. In: Hematology, W. J. Williams et al. Ed. Chapter 70, 593. (McGraw-Hill).
- CUNNINGHAM, B. A., P. D. GOTTLIEB, M. N. PFLUMM, G. M. EDELMAN (1971): Immunoglobulin structure: diversity, gene duplication and domains. *Progr. in Immunology* 1, 4.
- DAMESHEK, W. (1966 a): Immunocytes and immunoproliferative disorders. In: The thymus: experimental and clinical studies. CIBA foundation symposium, 399. (Churchill).
- DAMESHEK, W. (1966 b): The significance of autoimmune disease. In: The Thymus: experimental and clinical studies. CIBA foundation symposium, 476 (Churchill).

- DANON, F., J. P. CLAUVEL, M. SELIGMANN (1967): Les „paraprotéines“ de type IgG et IgA en dehors de la maladie de Kahler. *Rev. Franc. Études Clin. et Biol.* 12, 681.
- DANON, F., M. SELIGMANN (1973): Serum monoclonal immunoglobulins in childhood. *Arch. dis. Child.* 48, 207.
- DAUSSET, J. (1970): The HL-A system. Genetic and biological implications. *Acta path. microbiol. scand. Section B.* 78, 529.
- DAVIS, L. E., D. B. DRACHMAN (1972): Myeloma neuropathy: Successful treatment of two patients and review of 46 cases. *Arch. Neurol.* 27, 507.
- DE GEORGE, F. V. (1970): Differences in Rh-type between age groups of leukemia patients. *Nature* 228, 168.
- DENT, P. B., R. D. A. PETERSON, R. A. GOOD (1968): The relationship between immunologic function and oncogenesis. In: *Birth defects. D. Bergsma Ed. Original articles series* 4, 443.
- DÉROT, M., G. WAJCNER, M. PETROVER (1969): L'insuffisance rénale aiguë de la maladie de Kahler. *Presse med.* 77, 43.
- DEUTSCH, E., K. LECHNER (1972): Gerinnungsstörungen bei paraproteinämischen Hämoblastosen. *Wiener Klin. Wschr.* 84, 253.
- DEUTSCH, H. F., T. SUZUKI (1971): A crystalline γ G₁ human monoclonal protein with an extensive H chain deletion. *Ann. N. Y. Ac. Sci.* 190, 472.
- DIEM, K., C. LENTNER (1971): *Scientific Tables*. 7th edition. (CIBA-GEIGY).
- DiGEORGE, A. M. (1968): Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: Concurrence with congenital hypoparathyroidism. In: *Immunologic deficiency diseases in Man. D. Bergsma Ed. Birth defects original articles series, Vol. IV*, 116 (National Foundation New York).
- DODD, M. C., N. J. BIGLEY, G. A. JOHNSON, R. H. McCLUER (1964): Chemical aspects of inhibitors of Rh₀ (D) antibody. *Nature* 204, 549.
- DOORNIK en STOKVIS (1928): zie Geschickter (1928).
- DUGLAS, S. D., L. S. GOLDBERG, H. H. FUDENBERG (1970): Clinical, serologic and leukocyte function studies on patients with idiopathic „acquired“ agammaglobulinemia and their families. *Am. J. Med.* 48, 48.
- DRESSER, D. W. (1962): Specific inhibition of antibody production II Paralysis induced in adult mice by small quantities of protein antigen. *Immunology* 5, 378.
- DRYLL, A., F. ROUSSELET, A. RYCKEWAERT, M. F. KAHN, M. DUQUET, S. DE SÈZE (1969): Rhumatismes inflammatoires et paraprotéines en dehors du myélome et de la maladie de Waldenström. Etude de 18 observations personnelles de cette association. *Sem. des Hôpitaux* 45, 2135.
- DUBISKI, S. (1972): Genetics and regulation of immunoglobulin allotypes. *Med. Clin. N. Amer.* 56, 557.
- DUSTIN, Jr. P. (1972): Cell differentiation and carcinogenesis: A critical review. *Cell Tissue Cinet.* 5, 519.
- DVORAK, H. F., J. B. BILLOTE, J. S. MCCARTHY, M. H. FLAX (1965): Immunologic unresponsiveness in the adult guinea pig. I. Suppression of delayed hypersensitivity and antibody formation to protein antigens. *J. Immunol.* 94, 966.
- DVORAK, H. F., M. H. FLAX (1966): Immunologic unresponsiveness in the adult guinea pig. II. The kinetics of unresponsiveness. *J. Immunol.* 96, 546.
- EAST, J. (1970): Immunopathology and neoplasms in New Zealand Black and SJL/J mice. *Progr. exp. Tumor Res.* 13, 84 (Karger).
- EDELMAN, G. M., J. J. MARCHALONIS (1970): In: *Methods in Immunology and Immunochemistry*. C. A. Williams and M. W. Chase Ed. Third edition. Vol. 1, 422 (Academic Press, New York, London).
- EDELMAN, G. M. (1973): Antibody structure and molecular immunology. *Science* 180, 830.
- EDWARDS, J. H. (1969): Familial predisposition in man. *Br. med. Bull.* 25, 58.

- EICHMANN, K., D. G. BRAUN, R. M. KRAUSE (1971 a): Influence of genetic factors on the magnitude and the heterogeneity of the immune response in the rabbit. *J. exp. Med.* 134, 48.
- EICHMANN, K., TH. J. KINDT (1971 b): The inheritance of individual antigenic specificities of rabbit antibodies to streptococcal carbohydrates. *J. exp. Med.* 134, 532.
- EICHMANN, K. (1972): Idiotypic identity of antibodies to streptococcal carbohydrate in inbred mice. *Eur. J. Immunol.* 2, 301.
- EICHMANN, K. (1973 a): Idiotypic expression and the inheritance of mouse antibody clones. *J. exp. Med.* 137, 603.
- EICHMANN, K., C. BEREK (1973 b): Mendelian segregation of a mouse antibody idiotypic. *Eur. J. Immunol.* 3, 599.
- EISEN, H. N., G. W. SISKIND (1964): Variations in affinities of antibodies during the immune response. *Biochemistry* 3, 996.
- EISEN, H. N., J. R. LITTLE, C. K. OSTERLAND, E. S. SIMS (1967): A myeloma protein with antibody activity. *Cold Spring Harbor Symp. on Quantitative Biology*. Vol. XXXII: Antibodies, 75.
- ENGLE, R. L., L. A. WALLIS (1969): Immunoglobulinopathies. (C. C. Thomas).
- ENGLISOVÁ, M., M. ENGLIS, V. HOENIG (1968): Incidence of paraproteins in chronic liver diseases. *Scand. J. Gastroent.* 3, 413.
- FAHEY, J. L., D. N. BNEEL, H. C. SOX (1971): Proliferation and differentiation of lymphoid cells. Studies with human lymphoid cell lines and immunoglobulin synthesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 190, 221.
- FARBER, E. (1973): Carcinogenesis - Cellular evolution as a unifying thread: Presidential Address *Cancer Res.* 33, 2537.
- FAUCI, A. S., J. S. JOHNSON (1971): Suppression of antibody synthesis. I. Evidence for a circulating inhibitor of antibody synthesis demonstrable at the cellular level. *J. Immunol.* 107, 1052.
- FAZEKAS DE ST. GRÖTH, S., R. G. WEBSTER (1966): Disquisitions on original antigenic sin. I. Evidence in man. *J. exp. Med.* 124, 341.
- FEINGOLD, N. (1971): Critical analysis of relationships between HL-A System and Susceptibility to disease. *Transpl. Proc.* 3, 1317.
- FELDMANN, M., G. J. V. NOSSAL (1972): Tolerance, enhancement and the regulation of interactions between T cells, B cells and macrophages. *Transpl. Reviews* 13, 3.
- FELTKAMP, T. E. W. (1971): Auto-immuunziekten. *De Nederlandse Bibliotheek der Geneeskunde*, deel 66. (Stafleu).
- FELTKAMP, T. E. W., P. M. VAN DEN BERG-LOONEN, L. E. NIJENHUIS, C. P. ENGELFRIET, A. L. VAN ROSSUM, J. J. VAN LOGHEM, H. J. G. H. OOSTERHUIS (1974): Myasthenia gravis, autoantibodies, and HL-A antigens. *Brit. med. J.* 1974 I, 131.
- FESTEN, J. J. M., J. MARRINK, E. H. DE WAARD-KUIPER, E. MANDEMA (1973): Immunoglobulin analysis in families of myeloma patients. *Protides of the Biological Fluids*, 20th colloquium, Bruges (Pergamon).
- FINE, J. M., P. LAMBIN, L. VALENTIN, C. BLATRIX (1973): IgG monoclonal gammopathy in the sister of a patient with Waldenström's macroglobulinemia. *Biomed. Express* 19, 117.
- FLEISCHMAN, J. B., R. H. PAIN, R. R. PORTER (1962): Reduction of γ -globulins. *Arch. Biochem. Biophys. Suppl.* 1, 174.
- FRANCKE, C., W. N. ROBERT (1970): Chromosomal aberrations in monoclonal gammopathies without clinical features of plasma cell myeloma or macroglobulinaemia. *Folia med. Neerl.* 13, 2.
- FRANKLIN, E. C., B. FRANGIONE, S. COOPER (1971): Heavy chain diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 190, 457.
- FRANKLIN, E. C., D. ZUCKER-FRANKLIN (1972): Current Concepts of Amyloid. *Adv. Immunol.* 15, 249.

- FREI, P. C., B. BENACERRAF, G. J. THORBECKE (1965): Phagocytosis of the antigen, a crucial step in the induction of the primary response. *Proc. N. A. S. U.S.A.* 53, 20.
- FRENSTER, J. H., P. R. HIERSTEIN (1973): Gene derepression. *New Engl. J. Med.* 288, 1224.
- FRIEDMAN, H., W. S. CEGLOWSKI (1968): Cellular basis for the immunosuppressive properties of a leukaemogenic virus. *Nature* 218, 1232.
- FUDENBERG, H. H., J. L. GERMAN, H. G. KUNKEL (1962): Occurrence of rheumatoid factor and other abnormalities in families of patients with agammaglobulinemia. *Arthritis and Rheumatism* 5, 565.
- FUDENBERG, H. H., R. KAMIN, S. SALMON, D. C. TORMEY (1967): Quantitative abnormalities in lymphocyte metabolism in patients with immunoglobulin deficiency. In: Nobel Symposium 3, „Gamma Globulins”, J. Killander Ed. (Almqvist and Wiksell), 646.
- FUDENBERG, H. H. (1971): Genetically determined immune deficiency as the predisposing cause of „autoimmunity” and lymphoid neoplasia. *Amer. J. Med.* 51, 295.
- FUDENBERG, H. H., A. C. WANG, J. R. L. PINK, A. S. LEVIN (1971): Studies of an unusual biclonal gammopathy: Implications with regard to genetic control of normal immunoglobulin synthesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 190, 501.
- FURTH, J. (1953): Conditioned and autonomous neoplasms. *Cancer Res.* 13, 477.
- FURTH, R. VAN, (1969): The formation of immunoglobulins by circulating lymphocytes. *Seminars in haematology* 6, 84.
- FURTH, R. VAN, Z. A. COHN, J. G. HIRSCH, J. H. HUMPHREY, W. G. SPECTOR, H. L. LANGENVOORT (1972): The mononuclear phagocyte system: a new classification of macrophages, monocytes and their precursor cells. *Bull. World Hlth. Org.* 46, 845.
- GABRIELSEN, A. E., M. D. COOPER, R. D. A. PETERSON, R. A. GOOD (1969): The primary immunologic deficiency diseases. In: *Textbook of Immunopathology*. P. A. Miescher and H. J. Müller-Eberhard Ed. Vol. 2, 385. (Grune and Stratton, New York, London).
- GALLY, J. A., G. M. EDELMAN (1970): Somatic translocation of antibody genes. *Nature* 227, 341.
- GAMBLE, C. N., H. O. CUTTING (1966): The production of γ G globulin by lymphocytes in chronic lymphocytic leukaemia. *Blood* 27, 187.
- GASTON, E. A., M. R. DOLLINGER, E. W. STRONG, ST. I. HAJDU (1969): Primary plasmacytoma of lymph nodes. *Lymphology* 1, 7.
- GERSHON, R. K., K. KONDO (1971): Antigenic competition between heterologous erythrocytes. I. Thymic dependency. II. Effect of passive antibody administration. *J. Immunol.* 106, 1524, 1532.
- GESCHIKTER, C. F. and COPELAND, M. M. (1928): Multiple Myeloma. *Arch. Surg.* 16, 807.
- GIESSEN, M. VAN DER, B. DE LANGE, B. VAN DE LEE (1974): The production of precipitating antiglobulin reagents specific for the subclasses of human IgG. *Immunology* (in press).
- GILBERT, E. F., J. B. HARLEY, V. ANIDO, H. F. MENGOLI, J. T. HUGHES (1968): Thymoma, plasma cell myeloma, red cell aplasia and malabsorption syndrome. *Am. J. Med.* 44, 820.
- GINSBERG, A., F. MULLINAX (1970): Pernicious anemia and monoclonal gammopathy in a patient with IgA deficiency. *Amer. J. Med.* 48, 787.
- GLAUSER, M. P., G. F. MAILLARD, M. EMCH, J. DELACRÉTAZ (1970): Paraprotéinémie familiale et lichen myxoédémateux. II. Etude immunologique. *Schweiz. med. Wschr.* 100, 666.
- GLENNER, G. G., D. EIN, W. D. TERRY (1972): The immunoglobulin origin of amyloid. *Am. J. Med.* 52, 141.

- GOLD, E. R., H. H. FUDENBERG (1967): Chromium chloride: a coupling reagent for passive hemagglutination reactions. *J. Immunol.* 99, 859.
- GOLDENBERG, G. J., F. PARASKEVAS, L. G. ISRAELS (1969): The association of rheumatoid arthritis with plasma cell and lymphocytic neoplasms. *Arthritis and Rheumatism* 12, 569.
- GOLDSTEIN, S. (1971): The biology of aging. *New Engl. J. Med.* 285, 1120.
- GOLDSTONE, A. H., J. K. WOOD, M. K. COOK (1973): Myeloma in mother and daughter. *Acta haemat.* 49, 176.
- GOOD, R. A., W. D. BIGGAR, B. H. PARK (1971): Immunodeficiency diseases of man. *Progress in Immunol.* 1, 699.
- GOOD, R. A. (1972): Lymphocyte surface markers. *New Engl. J. Med.* 287, 305.
- GORDON, J. (1958): Detection of „non-precipitating” antibodies in sera of individuals allergic to ragweed pollen by an in vitro method. *J. Exp. Med.* 108, 37.
- GORDON WALKER, W., A. McGEHEE HARVEY, J. H. YARDLEY (1971): Renal involvement in myeloma, amyloidosis, systemic lupus erythematosus and other disorders of connective tissue. In: *Diseases of the Kidney*, 825. M. B. Strauss, L. G. Welt Ed. (Little, Brown and Company Boston).
- GÖTZ, H. (1972): Paraproteinosen mit Moleküldefekten. *Dtsch. Med. Wschr.* 97, 662.
- GRANT, J. A., G. R. BLUMENSCHNIE, C. E. BUCKLEY (1971): Familial paraproteinemia. *Arch. int. med.* 128, 427.
- GRAEVES, M. F., N. M. HOGG (1971): Immunoglobulin determinants on the surface of antigen binding T and B lymphocytes in mice. *Progr. in Immunology* 1, 111.
- GREEN, S. S., K. W. SELL (1970): Mixed leukocyte stimulation of normal peripheral leukocytes by autologous lymphoblastoid cells. *Science* 170, 989.
- GREY, H. M., M. MANNIK, H. G. KUNKEL (1965): Individual antigenic specificity of myeloma proteins. Characteristics and localization to subunits. *J. exp. Med.* 121, 561.
- GREY, H. M., E. RABELLINO, B. PIROFSKY (1971): Immunoglobulins on the surface of lymphocytes. IV. Distribution in hypogammaglobulinemia cellular immune deficiency and chronic lymphatic leukaemia. *J. Clin. Invest.* 50, 2368.
- GRISWOLD Jr., D. P., F. M. SCHABEL Jr., W. S. WILCOX, L. SIMPSON-HERREN, H. E. SKIPPER (1968): Success and failure in the treatment of solid tumors. I. Effects of cyclophosphamide (NSC-26271) on primary and metastatic plasmacytoma in the hamster. *Cancer Chemother. Rep.* 52, 345.
- GROSSMAN, L. A., F. D. OWNBY, M. GROSSMAN, H. J. KAPLAN, L. K. WOLFE (1963): Multiple Myeloma in brothers. *J. Tenn. med. Ass.* 56, 398.
- GRUNDBACHER, F. J. (1972): Human X-chromosome carries quantitative genes for immunoglobulin M. *Science* 176, 311.
- HABER, E. (1968): Immunochemistry. *An. Rev. Biochem.* 37, 497.
- HABER, E. (1971): Homogeneous elicited antibodies: Induction, characterization, isolation and structure. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* Vol. 190, 285.
- HÄLLEN, J. (1966): Discrete gammaglobulin (M-) components in serum. Clinical study of 150 subjects without myelomatosis. *Acta Med. Scand. suppl.* 462.
- HÄMMERLING, G. J., T. MASUDA, H. O. McDEVITT (1973): Genetic control of the immune response. Frequency and characteristics of antigen binding cells in high and low responder mice. *J. Exp. Med.* 137, 1180.
- HANNA Jr., M. G., P. NETTESHEIM, M. J. SNODGRASS (1971): Decreasing immune competence and development of reticulum sarcomas in lymphatic tissue of aged mice. *J. nat. Cancer Inst.* 46, 809.
- HANSEN, O. P., B. JESSEN, A. VIDEBAEK (1973): Prognosis of myelomatosis on treatment with prednisone and cytostatics. *Scand. J. Haemat.* 10, 282.
- HARBOE, M., H. PANDE, P. BRANDTZAEG, K. J. TVETER, P. F. HJORT (1966): Synthesis of donor type γ G-globulin following thymus transplantation in hypo- γ -globulinemia with severe lymphocytopenia. *Scand. J. Haemat.* 3, 351.

- HASKILL, J. S., M. A. S. MOORE (1970): Two dimensional cell separation: Comparison of embryonic and adult haemopoietic stem cells. *Nature* 226, 853.
- HASKILL, J. S., M. A. AXELRAD (1972): Cell-mediated control of an antibody response. *Nature New Biology* 237, 250.
- HAYES, D. W., W. A. BENNETT, F. J. HECK (1952): Extramedullary lesions in multiple myeloma. *Arch. Path.* 53, 262.
- HENNEY, Ch. S., K. ISHIZAKA (1969): A simplified procedure for the preparation of immunoglobulin-class-specific antisera. *J. Immunol.* 103, 56.
- HERBERT, W. J. (1967): zie D. M. Weir (1967): *Handboek of Experimental Immunology*, 720.
- HEREMANS, J. F. (1959): Immunochemical studies on protein pathology. *The Immunoglobulin Concept. Clin. Chim. Acta* 4, 639.
- HEREMANS, J. F. (1971): A model for the development of immunocyte monoclones. *Brit. Med. J.* I, 319.
- HERELL, W. E., J. D. RUFF, E. D. BAYRD (1958): Multiple myeloma in siblings. *J. Amer. med. Ass.* 167, 1485.
- HIRANO, S., Y. IMAMURA, K. NAKAO (1968): Immune response in mice with plasmacell tumor (X5563) assayed by agar plate technique. *Blood*, 31 252.
- HIRSCH, W., G. SCHWARZ (1959): Multiple Myeloma bei Geschwistern. *Med. Klin.* 54, 1624.
- HOBBS, J. R. (1967): Paraproteins, benign or malignant? *Brit. med. J.* 3, 699.
- HOBBS, J. R., A. JACOBS (1969 a): A half-molecule GK plasmocytoma. *Clin. exp. Immunol.* 5, 199.
- HOBBS, J. R. (1969 b): Growth rates and responses to treatment in human myelomatosis. *Brit. J. Haemat.* 16, 607.
- HOBBS, J. R. (1971 a): Immunocytoma o'mice an'men. *Brit. med. J.* II, 67.
- HOBBS, J. R. (1971 b): Modes of escape from therapeutic control in myelomatosis. *Brit. med. J.* I, 325.
- HOFFMAN, D. R., A. L. GROSSBERG, D. PRESSMAN (1971): Limited heterogeneity of antibodies against the para-azobenzoate (Xp) hapten, *J. Immunol.* 107, 325.
- HOLLANDER, V. P., K. TAKAKURA, H. YAMADA (1968): Endocrine factors in the pathogenesis of plasma cell tumors. *Recent Progr. Hormone Res.* 24, 81.
- HOLT, J. H., A.H.T. ROB-SMITH (1973): Multiple Myeloma: Development of plasma cell sarcoma during apparently succesful chemotherapy. *J. Clin. Path.* 26, 649.
- HONG, R., GOOD, R. A. (1967): Limited heterogeneity of gamma globulin in hypogammaglobulinemia. *Science* 156, 1102.
- HOOD, L., J. PRAHL (1971): The immune system: A model for differentiation in higher organisms. *Adv. Immunol.* 14, 1.
- HOOD, L. (1972): Two genes, one polypeptide chain - fact or fiction? *Fed. Proc.* 31, 177.
- HOPPER, J. E., A. B. McDONALD, A. NISONOFF (1970): Quantitative investigations of idiotypic antibodies. II. Nonprecipitating antibodies. *J. Exp. Med.* 131, 41.
- HOPPER, J. E., A. NISONOFF (1971): Individual antigenic specificity of immunoglobulins. *Adv. Immunol.* 13, 57.
- HOUSTON, E. W., S. E. RITZMANN, W. C. LEVIN (1967): Chromosomal aberrations common to three types of monoclonal gammopathies. *Blood* 29, 214.
- HOWARD, J. G. (1972): Cellular events in the induction and loss of tolerance to pneumococcal polysaccharides. *Transpl. Rev.* 8, 50.
- HUEMER, R. P., C. BICKERT (1972): Growth and differentiation of a transplantable plasmocytoma. I. Patterns of weight increase and paraproteinaemia. *Oncology* 25, 439.

- HUMPHREY, J. H., R. G. WHITE (1970): Immunology for Students of Medicine. III ed. Chap. 6. Immunogens and Haptens, 204. (Blackwell).
- HUMPHREY, J. H., H. G. WHITE (1970): Immunology for Students of Medicine. III. Ed. Chapter 7. Fate of Antigen and the Process of Antibody Production. 238 (Blackwell).
- HUREZ, D., G. MESHAKA, C. MIHAESCO, M. SELIGMANN (1968): The inhibition by normal γ G-globulins of antibodies specific for individual γ G myeloma proteins. J. Immunol. 100, 69.
- HIJMANS, W., H. R. E. SCHUIT (1972): Immunofluorescence studies on immunoglobulins in the lymphoid cells of human peripheral blood, Clin. exp. Immunol. 11, 483.
- INNES, J., J. NEWALL (1961): Myelomatosis. Lancet I, 239.
- ISOBE, T., E. F. OSSERMAN (1971): Pathologic conditions associated with plasma cell dyscrasias: A study of 806 cases. Ann. N. Y. Acad. Sci. 190, 507.
- JAEGER, M., J. PETTAVEL, D. GARDIOL, J. FASEL (1968): Le plasmocytome solitaire du grêle. Schw. Med. Wschr. 98, 57.
- JEAN, G., G. LAMBERTENGHI-DELILERS, T. RANZI, E. POLLI (1971): Ultrastructural aspects of bone-marrow and peripheral blood cells in a case of plasma cell leukemia. Acta Haemat. 45, 36.
- JEANNET, M., C. MAGNIN (1971): HL-A antigens in haematological malignant diseases. Europ. J. clin. Invest. 2, 39.
- JENSEN, K. (1970): Metabolism of Bence Jones proteins in multiple myeloma patients and in patients with renal disease. Sc. J. clin. Lab. Invest. 26, 13.
- JERNE, N. K. (1971): The somatic generation of immune recognition. Eur. J. Immunology 1, 1.
- JONES, J., E. PARASKOVA-TCHERNOZENSKO, J. F. MOOREHEAD (1970): In vitro inhibition of D.N.A. synthesis in human leukaemia cells by a lymphoid cell extract. Lancet I, 654.
- KABAT, E. A. (1967): Heterogeneity of antibody to antigenic determinants of polysaccharides. In: Gamma Globulins. Nobel Symposium 3. J. Killander Ed. 207.
- KABAT, E. A., T. T. WU (1971): Attempts to locate complementarity determining residues in the variable positions of light and heavy chains. Ann. N. Y. Acad. Sci. 190, 382.
- KALFF, M. W., W. HIJMANS (1969): Serum immunoglobulin levels in twins. Clin. exp. Immunol. 5, 469.
- KALFF, M. W., W. HIJMANS (1969): Immunoglobulin analysis in families of macroglobulinaemia patients. Clin. exp. Immunol. 5, 479.
- KALFF, M. W. (1970): A population study on serum immunoglobulin levels. Clin. chim. Acta 28, 277.
- KAHN, TH., M. F. LEVITT (1970): Salt wasting in myeloma. Arch. intern. Med. 126, 664.
- KARPAS, A., J. CAWLEY (1972): A- and C-type particles of mouse myeloma cells. Europ. J. Cancer 8, 601.
- KATZ, D. H., B. BENACERRAF (1972 a): The regulatory influence of activated T cells on B cell responses to antigen. Adv. Immunol. 15, 2.
- KATZ, D. H., T. HAMAOKA, B. BENACERRAF (1972 b): Immunological tolerance in bone-marrow derived lymphocytes. I. Evidence for an intracellular mechanism of inactivation of haptenspecific precursors of antibody forming cells. J. Exp. Med. 136, 1404.
- KEISER, G., W. WEGMAN, H. LEUTENEGGER, E. BÜSSER, A. WINZELER (1973): Generalisierte Amyloidose mit Paraproteinämie, diffuser Plasmozytose des Knochenmarks und diffuser alveolar-septaler Lungenamyloidose. Dtsch. med. Wschr. 98, 614.
- KENYON, A. J. (1966): Immunologic deficiency in aleutian disease of mink. Am. J. Vet. Res. 27, 1780.

- KEUNING, F. J., P. NIEUWENHUIS, N. MULDER, G. HOEKSTRA (1967): Histophysiological patterns of antibody formation. International Symposium on Adjuvants of Immunity, Utrecht 1966. Symp. series Immunobiol. Standard. Vol. 6, 183. R. H. Regamey et al. Ed. Karger (Basel/New York).
- KEUNING, F. J., A. A. VAN DEN BROEK (1968): Role of marginal zone cells of lymphoid follicles in the immune response in rabbits. *Exp. Haematology* 17, 4. (abstract).
- KEUNING, F. J. (1972): Dynamics of immunoglobulin forming cells and their precursors. In: *Immunoglobulins: Cell bound receptors and humoral antibodies*. R. E. Ballieux et al. Ed. Vol. 26. Federation of European Biochemical Societies. Eight Meeting, Amsterdam, 1972. (North Holland Publishing Company).
- KILLMANN, S. A., E. P. CRONKITE, T. M. FLIEDNER, V. P. BOND (1962): Cell proliferation in multiple myeloma studied with tritiated thymidine in „vivo“. *Lab. Invest.* 11, 845.
- KILLMANN, S. A. (1972): Kinetics of leukaemic blast cells in man. *Clinics in Haematology* 1, 95. (Saunders).
- KIM, B. S., S. DRAY (1973): Expression of the α , κ and γ variable region genes of heavy chains among IgG and IgA molecules of normal and a locus allotype-suppressed rabbits. *J. Immunol.* 111, 750.
- KIMBALL, J. W., A. M. PAPPENHEIMER Jr., J. C. JATON (1971): The response in rabbits to prolonged immunization with type III pneumococci. *J. Immunol.* 106, 1177.
- KIMBALL, J. W. (1972): Maturation of the immune response to type III pneumococcal polysaccharide. *Immunochemistry* 9, 1169.
- KINCADE, P. W., M. D. COOPER (1973): Immunoglobulin A: Site and sequence of expression in developing chicks. *Science* 179, 398.
- KISSMEYER-NIELSEN, F., K. E. KJERBYE (1967): Lymphocytotoxic micro-technique. Purification of lymphocytes by flotation. *Histocompatibility Testing* 1967, 381. Munksgaard, Copenhagen.
- KINDT, Th. J., D. G. KLAPPER, M. D. WATERFIELD (1973 a): An idiotypic crossreaction between allotype $\alpha 3$ and allotype α negative rabbit antibodies to streptococcal carbohydrate. *J. Exp. Med.* 137, 636.
- KINDT, Th. J., R. K. SEIDE, V. A. BOKISCH, R. M. KRAUSE (1973 b): Detection of idiotypic cross-reactions among streptococcal antisera from related rabbits. *J. Exp. Med.* 138, 522.
- KLEIN, G., E. KLEIN (1957): The evolution of independence from specific growth stimulation and inhibition in mammalian tumour cell populations. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 11, 305.
- KNUDSON Jr., A. G. (1973): Mutation and human cancer. *Adv. Cancer Res.* 17, 317.
- KÖHLER, H., A. SHIMIZU, C. PAUL, V. MOORE, F. PUTNAM (1970): Three variable genes pools common to IgM, IgG and IgA immunoglobulins. *Nature* 227, 1318.
- KOPP, W. L., G. J. BEIRNE, R. O. BURNS (1967): Hyperviscosity syndrome in multiple myeloma. *Am. J. Med.* 43, 141.
- KOTNER, L. M., C. C. WANG (1972): Plasmacytoma of the upper air and food passages. *Cancer* 30, 414.
- KRAUSE, R. M. (1970): The search for antibodies with molecular uniformity. *Adv. in Immunology*, 12, 1.
- KRETH, H. W., A. R. WILLIAMSON (1973): The extent of diversity of anti-hapten antibodies in inbred mice: Anti-NIP antibodies in CBA/H mice. *Eur. J. Immunol.* 3, 141.
- KRÜGER, G. (1970): Zur Pathogenese von Tumoren des lymphoretikulären Gewebes bei Transplantat empfangern. *Verh. der Deutsch. Gesell. für Pathologie* 54. Tagung. 175. Herausgegeben von G. Seifert (Fischer Verlag, Stuttgart).

- KRUEGER, G. R. F., R. A. MALMGREN, C. W. BERARD (1971): Malignant lymphomas and plasmocytosis in mice onder prolonged immunosuppression and persistent antigenic stimulation. *Transplantation* 11, 138.
- KUBANEK, B., N. RENCRICCA, A. PORCELLINI, D. HOWARD, F. STOHLMAN Jr. (1969): The pattern of recovery of erythropoiesis in heavily irradiated mice receiving transplants of fetal liver. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 131, 831.
- KUETTNER, M. G., A. L. WANG, A. NISONOFF (1972): Quantitative investigations of idiotypic antibodies. VI. Idiotypic specificity as a potential genetic marker for the variable regions of mouse immunoglobulin polypeptide chains. *J. Exp. Med.* 135, 579.
- KUNKEL, H. G., M. MANNIK, R. C. WILLIAMS (1963): Individual antigenic specificity of isolated antibodies. *Science* 140, 1218.
- KUNKEL, H. G. (1968): The abnormality of myeloma proteins. *Cancer Res.* 28, 1351.
- KUNKEL, H. G. (1970): Individual antigenic specificity, cross specificity and diversity of human antibodies. *Fed. proc.* 29, 55.
- KUNKEL, H. G., V. AGNELLO, F. G. JOSLIN, R. J. WINCHESTER, J. D. CAPRA (1973): Cross-idiotypic specificity among monoclonal IgM proteins with anti- γ -globulin activity. *J. Exp. Med.* 137, 331.
- KUNKEL, H. G., R. J. WINCHESTER, F. G. JOSLIN, J. D. CAPRA (1974): Similarities in the light chains of anti- γ -globulins showing cross-idiotypic specificities. *J. Exp. Med.* 139, 128.
- KYLE, R. A., C. W. HEATH, P. CARBONE (1971): Multiple myeloma in spouses. *Arch. Intern. Med.* 127, 944.
- LAIRD, A. K. (1965): Dynamics of tumor growth: Comparison of growth rates and extrapolation of growth curve to one cell. *Brit. J. Cancer* 19, 278.
- LARSSON, S. O. (1962): Myeloma and pernicious anaemia. *Acta med. Scand.* 172, 195.
- LAWTON, A. R., R. ASOFSKY, M. B. HYLTON, M. D. COOPER (1972): Suppression of immunoglobulin class synthesis in mice. I. Effects of antibody by μ chain. *J. Exp. Med.* 135, 277.
- LEADING ARTICLE (1970): Lymphoid stimulation and lymphoid neoplasia. *Lancet*, II, 596.
- LEADING ARTICLE (1972 a): Autoantibodies to serum lipoproteins. *Brit. Med. J.* II, 380.
- LEADING ARTICLE (1972 b): Immunosuppression and malignancy. *Brit. Med. J.* II, 713.
- LEHNINGER, A. L. (1970): *Biochemistry*, 232. (Worth Publishers Inc.).
- LEMENAGER, J., A. TANGUY, Y. BÉRARD, M. LANIECE, J. DELA-
VENNE (1973): Thymome avec deficit immunitaire, erythroblastopenie, paraproteine monoclonale et plasmocytose medullaire. *La nouvelle Presse Med.* 20, 1374.
- LENNOX, E. S., B. BENACERRAF, A. C. ALLISON, H. O. McDEVITT (1968): Genetics of the immune response. *Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser.* 402, W. H. O. Geneva.
- LEON, M. (1971): Possible role of antibody specificity in genesis and survival of plasmocytomas. *J. of Immunol.* 107, 936.
- LEONCINI, D. L., L. KORNGOLD (1964): Multiple myeloma in two sisters. An immunochemical study. *Cancer* 17, 733.
- LEONHARDT, T. (1964): Family studies in systemic lupus erythematosus. *Acta med. Scand. suppl.* 416.
- LEVI, D. F., R. C. WILLIAMS Jr., F. D. LINDSTROM (1968): Immunofluorescent studies of the myeloma kidney with special reference to light chain disease. *Am. J. Med.* 44, 922.
- LEWIS, A. F., D. E. BERGSAGEL, A. BRUCE-ROBERTSON, R. K. SCHACHTER, G. E. CONNELL (1968): An atypical immunoglobulin. *Blood*, 32, 189.

- LIEBERMAN, R., C. STIFFEL, R. ASOFSKY, D. MOUTON, G. BIOZZI, B. BENACERRAF (1972): Genetic factors controlling anti-sheep erythrocyte antibody response and immunoglobulin synthesis in backcross and F2 progeny of mice genetically selected for high or low antibody synthesis. *J. Exp. Med.* 136, 790.
- LILLY, F., E. A. BOYSE, L. J. OLD (1964): Genetic basis of susceptibility to viral leukaemogenesis. *Lancet* 1964 II, 1207.
- LILLY, F. (1972): In: Genetic control of immune responsiveness, 279. H. O. McDevitt, M. Landy Ed. (Academic Press, New York, London).
- LIMAN, CATHERINE, J. R. WRIGHT, M. MATSUZAKI, E. CALKINS (1973): Amyloidosis and multiple myeloma. A reevaluation using a control population. *Am. J. Med.* 54, 166.
- LINDSLEY, H., D. TELLER, B. NOONAN, H. PETERSON, M. MANNIK (1973): Hyperviscosity syndrome in multiple myeloma. A reversible, concentration dependent aggregation of the myeloma protein. *Am. J. med.* 54, 682.
- LISCHNER, H. W., A. M. DiGEORGE (1969): Role of the thymus in humoral immunity. Observations in complete or partial congenital absence of the thymus. *Lancet* II, 1044.
- LITWIN, S. D., H. H. FUDENBERG (1972): Quantitative abnormalities of allotypic genes in families with primary immune deficiencies. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 69, 1739.
- LOGHEM, E. VAN, J. SHUSTER, H. H. FUDENBERG, E. C. FRANKLIN (1969): Phylogenetic studies of immunoglobulins. Evolution of Gm factors in primates. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 162, 161.
- LOGHEM, E. VAN (1970): Stability of Gm polymorphism. Symposium human antihuman globulins. Specificity and function. Lund, October 1969. *Gren International Symposium Series* (Pergamon Press).
- LOGHEM, E. VAN, J. B. NATVIG, H. MATSUMOTO (1970 a): Genetic markers of immunoglobulins in Japanese families. Inheritance of associated markers belonging to one IgA and three IgG subclasses. *Ann. hum. Genet.* 33, 351.
- LOGHEM, ERNA VAN, J. B. NATVIG (1970 b): Uncommon Gm gene complexes. *Vox Sang.* 18, 421.
- LOGHEM, ERNA VAN (1971): Formal genetics of the immunoglobulin systems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 190, 136.
- LOGHEM, ERNA VAN, A. C. WANG, J. SHUSTER (1973): A new genetic marker of human immunoglobulins determined by an allele at the α_2 locus. *Vox Sang.* 24, 481.
- LYNCH, H. T. (1967): Hereditary factors in carcinoma. *Recent Results in Cancer Research* 12, 186. (Springer).
- LYON, M. F. (1972): Allelic exclusion mechanisms. Second International symposium: Genes and antibodies. (Gausdal, Noorwegen). *Scand. J. Immunol.* 1, 283.
- MACARIO, A. J. L., E. CONWAY DE MACARIO (1973): Low and high affinity antibodies can alternate during the immune response. *Nature* 245, 263.
- MACKENZIE, M. R., K. D. WUEPPER, G. JORDAN, H. H. FUDENBERG (1968): Rapid renal failure in a case of multiple myeloma: The role of Bence Jones proteins. *Clin. exp. Immunol.* 3, 593.
- MAGE, R. G. (1971 a): Structural localization, allelic exclusion and linkage relationships of rabbit allotypes. *Progress in Immunology*, 1, 47.
- MAGE, R. G., G. O. YOUNG-COOPER, C. ALEXANDER (1971 b): Genetic control of variable and constant regions of immunoglobulin heavy chains. *Nature New Biol.* 230, 63.
- MäKÄLÄ, O., A. CROSS, T. U. KOSUNEN (1971): Cell interactions and receptor antibodies in the immune response. Academic Press, London.

- MäKALä, O. (1972): Mapping of different restriction events in the life of a B-cell clone. International Union of Immunological Societies. Second International Symposion: Genes and Antibodies. (Gausdal, Noorwegen). Scand. J. Immunol. 1, 283.
- MALDONADO, J. E., R. A. KYLE, A. L. BROWN, E. D. BAYRD (1966): Intermediate cell types and mixed cell proliferation in multiple myeloma: electron microscopic observations. Blood, 27, 212.
- MANCINI, G., A. O. CARBONARA, J. F. HEREMANS (1965): Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 2, 235.
- MANDEMA, E., L. S. WILDERVANCK (1954): La maladie de Kahler (myélomes multiples) chez deux soeurs. J. Génét. Humaine 3, 170.
- MANDEMA, E. (1956): Over het multipel myeloom, het solitaire plasmocytoom en de macroglobulinaemie. Klinische, histologische, biochemische en serologische waarnemingen. Proefschrift, Groningen.
- MANIGAND, G., A. SARRAZIN, L. DEMUTH, E. SCHOEN, M. DEPARIS, C. ROPARTZ, L. RIVAT (1970): Maladie de Kahler familiale. Etude immunologique et caryotypique d'une observation. Presse Méd. 78, 1741.
- MANSON, D. I. (1961): Multiple myeloma in sisters. Scot. med. J. 6, 188.
- MARTIN, N. H. (1961): The incidence of myelomatosis. Lancet I, 237.
- MASS, R. E. (1962): A comparison of the effect of prednisone and a placebo in the treatment of multiple myeloma. Cancer Chemother. Rep. 16, 257.
- McARTHUR, J. R., J. W. ATHENS, M. M. WINTROBE, G. E. CARTWRIGHT (1970): Melphalan and myeloma: experience with a low dose continuous regimen. Ann. int. Med. 72, 665.
- McCOLLOUGH, C., L. VAN ATTA (1963): Statistical Concepts. (McGraw-Hill).
- McDEVITT, H. O., W. F. BODMER (1972): Histocompatibility antigens, immune responsiveness and susceptibility to disease. Am. J. Med. 52, 1.
- McINTIRE, K. R., G. L. PRINCLER (1969): Prolonged adjuvant stimulation in germ-free BALB/c mice: Development of plasmacell neoplasia. Immunology 17, 481.
- McKUSICK, V. A. (1971): Mendelian Inheritance in Man. 3rd edition. (John Hopkins Press).
- McMILLAN, R., R. L. LONGMIRE, R. YELENOSKY, J. E. LANG, V. HEATH, C. G. CRADDOCK (1972): Immunoglobulin synthesis by human lymphoid tumors: normal bone marrow as a major site of IgG production. J. Immunol. 109, 1386.
- McNUTT, D. R., H. H. FUDENBERG (1973): IgG myeloma and Waldenström macroglobulinemia. Coexistence and clinical manifestations in one patient. Arch. intern. Med. 131, 731.
- McPHEDRAN, P., C. W. HEATH, J. GARCIA (1972): Multiple myeloma incidence in metropolitan Atlanta, Georgia: Racial and seasonal variations. Blood, 39, 866.
- MEERLO, J. A. M. (1973): Kairos en serendipiteit. Arts en Wereld. (Nooy's Drukkerij, Purmerend) 6, 9.
- METCALF, D., M. A. S. MOORE (1971): Haemopoietic cells. Frontiers of Biology, vol. 24. (North Holland Publishing Company).
- METZGER, H. (1969): Myeloma proteins and antibodies. Am. J. Med. 47, 837.
- MEYERDING, H. W. (1925): Multiple myeloma. Radiology 5, 132.
- MEYERS, K. A. E., B. DE LEEUW, M. VOORMOLEN-KÁLOVA (1972): The multiple occurrence of myeloma und asymptomatic paraproteinaemia within one family. Clin. exp. Immunol. 12, 185.
- MICHAUX, J. L., J. F. HEREMANS (1968): Thirty cases of monoclonal immunoglobulin disorders other than myeloma or macroglobulinemia. Am. J. Med. 46, 562.
- MIGLIORE, P. J., R. ALEXANIAN (1968): Monoclonal gammopathy in human neoplasia. Cancer 21, 1127.

- MILLER, D. G. (1967): The association of immune disease and malignant lymphoma. *Annals of Int. Med.* 66, 507.
- MILLER, J. F. A. P. (1968): Biology of the immune response. In: Gell, P. G. H. and R. R. A. Coombs. *Clinical aspects of immunology*. Sec. edition. Chapter 11 (Blackwell).
- MITCHELL, D. N., R. J. W. REES, A. J. SALSBUURY (1971): Possible transmissibility of human myelomatosis in immunologically deficient mice. *Lancet* II, 1009.
- MÖLLER, G. (1968): Regulation of cellular antibody synthesis. *J. Exp. Med.* 127, 291.
- MÖLLER, G. (1971): Induction of antigenic competition with thymus-dependent antigens: Effect on DNA synthesis in spleen cells. *J. Immunol.* 106, 1566.
- MONTGOMERY, P. C., A. R. WILLIAMSON (1970): Molecular restriction of antihapten antibody elicited in neonatal rabbits. *Nature* 228, 1306.
- MONTGOMERY, P. C., J. H. ROCKEY, A. R. WILLIAMSON (1972): Homogeneous antibody elicited with dinitrophenyl gramicidin S. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 69, 228.
- MOORE, D. F., P. J. MIGLIORE, C. C. SCHULLENBERGER, R. ALEXANIAN (1970): Monoclonal macroglobulinemia in malignant lymphoma. *Ann. Int. Med.* 72, 43.
- MOORHEAD, J. F., E. PARASKOVA-TCHERNOZENSKA, A. J. PIRRIE, C. HAYES (1969): Lymphoid inhibitor of human lymphocyte DNA synthesis and mitosis in vitro. *Nature* 224, 1207.
- MULDER, N. H. (1972): Thymus-afhankelijkheid van de humorale immuunreactie. Proefschrift, Groningen.
- MUSCHEL, L. H. (1966): Blood groups, disease, and selection. *Bact. Rev.* 30, 427.
- NADEAU, L. A., S. I. MAGALINI, M. STEFANINI (1956): Familial multiple myeloma. *Arch. path.* 61, 101.
- NATVIG, J. B., H. G. KUNKEL (1968): Genetic markers of human immunoglobulins. *Ser. Haematol.* 1, 66.
- NATVIG, J. B., H. G. KUNKEL (1970): Evidence for deletions, duplications and hybridization among γ G heavy chain genes. *Proc. 17th Colloquium Bruges, 1969*. Protides of the Biological Fluids 17, 141 (Pergamon Press).
- NELSON, M. G., A. R. LYONS (1957): Plasmacytoma of lymph glands. *Cancer* 10, 1275.
- NEWELL, G. R., W. W. HARRIS, K. O. BOWMAN, C. W. BOONE, N. G. ANDERSON (1968): Evaluation of „viruslike“ particles in the plasmas of 255 patients with leukaemia and related diseases. *New Engl. J. Med.* 278, 1185.
- NEZELOFF, CHR. (1968): Thymic dysplasia with normal immunoglobulins and immunologic deficiency: Pure alymphocytosis. In: *Birth Defects Original Articles. Series 4*, 104. D. Bergsma Ed. (National Foundation, New York).
- NICHOLS Jr., G., P. COHEN (1969): Distortions of normal bone cell metabolism induced in multiple myeloma. *Metabolism* 18, 38.
- NIDA, S. VON (1952): Aussergewöhnliche Beobachtungen im 6-Jahresverlauf eines operierten und nachbestrahlten Solitärmyeloms. *Chirurg (Berlin)* 23, 574.
- NIEUWENHUIS, P. (1969): Histophysiology of germinal centers and their role in antibody response. An autoradiographic study in the rabbit. In: *Lymphatic tissue and germinal centers in the immune response*. Adv. in Exp. Med. and Biol. 5, 113.
- NIEUWENHUIS, P. (1971): On the origin and fate of immunological competent cells. Proefschrift, Groningen.
- NIEUWENHUIS, P. (1972): Germinal centres: A microenvironment for the production of antibody forming cell precursors? In: *Microenvironmental aspects of immunity*. B. D. Jankovic and K. Isakovic Ed. Adv. in Exp. Med. and Biol. 29, 95.

- NISHIYAMA, H., R. E. ANDERSON, T. ISHIMARU, K. ISHIDA, Y. JI, N. OKABE (1973): The incidence of malignant lymphoma and multiple myeloma in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. *Cancer* 32, 1301.
- NISONOFF, A., A. B. MacDONALD, J. E. HOPPER, H. DAUGHARTY (1970): Quantitative studies of idiotypic antibodies. *Fed. Proc.* 29, 72.
- NORGAARD, O. (1964): Recherches sur l'évolution préclinique du myélome multiple. *Acta med. scand.* 176, 137.
- NORGAARD, O. (1971): Three cases of multiple myeloma in which the preclinical asymptomatic phases persisted throughout 15-24 years. *Brit. J. Cancer* 25, 417.
- NOSEDA, G., R. BÜTLER, E. SCHLUMPF, E. BRUNNER, W. RIESEN (1971): Bindung von β -Lipoprotein durch ein IgA-Paraprotein: eine Antigen-Antikörper-Reaktion? *Schweiz. med. Wschr.* 101, 893.
- NOSSAL, G. J. V., G. L. ADA (1971 a): Antigens, Lymphoid Cells and the Immune Response. (Academic Press).
- NOSSAL, G. J. V. (1971 b): Recent advances in immunologic tolerance. *Progr. Immunol.* 1, 666.
- NIJENHUIS, L. E. (1974): Alleen om het moeilijk te maken? Openbare les, Universiteit van Amsterdam.
- OEHLERT, W. (1973): Cellular proliferation in carcinogenesis. *Cell Tissue Kinet.* 6, 325.
- OGAWA, M., D. H. WURSTER, O. R. McINTIRE (1970): Multiple Myeloma in one of a pair of monozygotic twins. *Acta haemat.* 44, 295.
- OSSERMAN, E. F., K. TAKATSUKI (1963): Plasma cell myeloma: Gamma globulin synthesis and structure. A review of biochemical and clinical data, with the description of a newly recognized and related syndrome „Hy-2-chain“ (Franklin's) disease. *Medicine* 42, 357.
- OSSERMAN, E. F., J. L. FAHEY (1968): Plasma cell dyscrasias: current clinical and biochemical concepts. *Am. J. Med.* 44, 256.
- OSSERMAN, E. F. (1971): Monocytic and monomyelocytic leukaemazi with increased serum and urine lysozyme as a late complication in plasma cell myeloma. *Brit. med. J.* 1, 327.
- OSSERMAN, E. F., T. ISOBE, M. FARHANGI, A. T. PICK, K. TAKATSUKI (1972): Lymphoreticular disorders - malignant proliferative response and/or abnormal immunoglobulin synthesis - plasma cell dyscrasias. In: *Hematology*. W. J. Williams et al. Ed. Section 19, 950. (McGraw-Hill Book Company).
- OUCHTERLONY, Ö. (1948): zie M. D. Weir (1967): *Handbook of Experimental Immunology*, chapter 21, 720.
- UDIN, J. (1967): The genetic control of immunoglobulin synthesis. *Proc. of the Royal Soc. Ser. B.* 166, 207.
- UDIN, J., G. BORDENAVE (1971 a): Observations on idiotype of rabbitantibodies against salmonella abortus-equi. *Nature New Biol.* 231, 86.
- UDIN, J., P. A. CAZANAVE (1971 b): Similar idiotypic specificities in immunoglobulin fractions with different antibody function. *Proc. nat. Acad. Sci, Wash.* 68, 2616.
- PAPPENHEIMER Jr., A. M., W. P. REED, R. BROWN (1968): Quantitative studies of the specificity of antipneumococcal polysaccharide antibodies types III and VIII. III. Binding of a labeled oligosaccharide derived from S8 by anti S8 antibodies.
- PARKER, W. C., A. G. BEARN (1963): Application of genetic regulatory mechanisms to human genetics. *Amer. J. Med.* 34, 680.
- PASMANTIER, M. W., H. A. AZAR (1969): Extraskelatal spread in multiple myeloma. A review of 57 autopsied cases. *Cancer* 23, 167.

- PAUL, W. E., G. W. SISKIND, B. BENACERRAF (1966): Studies on the effect of the carrier molecule on antihapten antibody synthesis. II. Carrier specificity of anti 2,4 dinitrophenyl poly L-lysine antibodies. *J. Exp. Med.* 123, 689.
- PAUL, W. E., G. W. SISKIND, B. BENACERRAF, Z. OVARY (1967): Secondary antibody response in haptenic systems: cell population selection by antigen. *J. Immunol.* 99, 760.
- PAUL, W. E., B. BENACERRAF, G. W. SISKIND, E. A. GOIDL, R. A. REISFELD (1969): The anamnestic antibody response to type III specific pneumococcal polysaccharide. *J. Exp. Med.* 130, 77.
- PAWLAK, L. L., E. B. MUSHINSKI, A. NISONOFF, H. POTTER (1973 a): Evidence for the linkage of the IgC_{H1} locus to a gene controlling the idiotypic specificity of anti-p-azophenylarsonate antibodies in strain A mice. *J. Exp. Med.* 137, 22.
- PAWLAK, L. L., A. NISONOFF (1973 b): Distribution of a cross-reactive idiotypic specificity in inbred strains of mice. *J. Exp. Med.* 137, 855.
- PENN, I., W. HAMMOND, L. BRETTSCHEIDER, T. E. STARZL (1969): Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transpl. Proc.* 7, 106.
- PENNY, R., S. HUGHES (1970): Repeated stimulation of the reticuloendothelial system and the development of plasmacell dyscrasias. *Lancet* I, 77.
- PENROSE, L. S. (1953): The genetical background of common diseases. *Acta genet. (Basel)* 4, 257.
- PERNIS, B., M. FERRARINI, L. FORNI, L. AMANTE (1971): Immunoglobulins on lymphocyte membranes. *Progr. Immunol.* 1, 95.
- PETITE, J., A. CRUCHAUD (1970): Anomalies qualitatives et quantitatives des immunoglobulines chez les parents de sujets atteints de paraprotéinémie idiopathique. *Schweiz. med. Wschr.* 100, 338.
- PETO, R. (1971): Urea, albumin and response rates. *Brit. med. J.* II, 324.
- PIERCE, G. B., C. WALLACE (1971): Differentiation of malignant to benign cells. *Cancer Res.* 31, 127.
- PINCUS, J. H., E. HABER, M. KATZ, A. M. PAPPENHEIMER Jr. (1968): Antibodies to pneumococcal polysaccharides: Relation between binding and electrophoretic heterogeneity. *Science* 162, 667.
- PINCUS, J. H., R. G. MAGE, C. ALEXANDER, N. M. CHACE (1973): A familial incidence of structurally restricted antibodies to pneumococcal polysaccharides. *Eur. J. Immunol.* 3, 435.
- PONTI, G. B., S. ERIDANI, G. ASTALDI, A. GIANGRANDE (1969): In vitro incorporation of 3H-thymidine, 3H-uridine, 3H-leucine and 3H-melphalan by plasmacytoma plasma cells. *Cell Tissue Kinet.* 2, 157.
- PORTER, D. D., F. J. DIXON, A. E. LARSEN (1965): The development of a myelomalike condition in mink with aleutian disease. *Blood* 25, 736.
- PORTER, D. D., A. E. LARSON, H. G. PORTER (1972): The pathogenesis of aleutian disease of mink. II. Enhancement of tissue lesions following the administration of a killed virus vaccine or passive antibody. *J. Immunol.* 109, 1.
- PORTER, R. R. (1973): Structural studies of immunoglobulins. *Science* 180, 713.
- POTTER, M., R. LIEBERMAN (1970): Common individual antigenic determinants in five of eight BALB/c IgA myeloma proteins that bind fosforylcholine. *J. Exp. Med.* 132, 737.
- POTTER, M. (1971): Myeloma Proteins (M-components) with antibody-like activity. *New Engl. J. Med.* 284, 831.
- POTTER, M. (1972): Immunoglobulin producing tumors and myeloma proteins of mice. *Phys. Rev.* 52, 631.
- POTTER, M., M. D. SKLAR, W. P. ROWE (1973): Rapid viral induction of plasmocytomas in pristane-primed BALB/c mice. *Science* 182, 592.

- PREHN, R. T. (1971): Neoplasia. In: M. E. la Via, R. B. Hill Jr. Ed. Principles of Pathobiology. Oxford University Press (London).
- PRESS, E. M., G. W. J. FLEET, C. E. FISHER (1971): Affinity labeling of rabbit antibodies with ϵ -4-azido-2-nitrophenyl lysine. *Progr. in Immunol.* 1, 233.
- PRESSMAN, D., O. A. ROHOLT, A. L. GROSSBERG (1970): Chemical and structural differences between antibodies capable of binding a particular hapten group: Evidence for limited heterogeneity. *Ann. N. Y. acad. Sci.* Vol. 169, art. 1, 65.
- PREUD'HOMME, J. L., M. SELIGMANN (1972): Surface bound immunoglobulins as a cell marker in human lymphoproliferative diseases. *Blood* 40, 777.
- PRICE, G. B., T. MAKINODAN (1972): Immunologic deficiencies in senescence. I. Characterization of intrinsic deficiencies. II. Characterization of extrinsic deficiencies. *J. Immunol.* 108, 403 resp. 413.
- PRUZANSKI, W., M. E. PLATTS, M. A. OGYZLO (1969): Leukemic form of immunocytic dyscrasia (Plasma cell leukemia). A study of ten cases and a review of the literature. *Am. J. Med.* 47, 60.
- PRUZANSKI, W., J. G. WATT (1972): Serum viscosity and hyperviscosity syndrome in IgG myeloma. Report on 10 patients and a review of the literature. *Ann. intern. Med.* 77, 853.
- RACE, R. R., RUTH SANGER (1968): Blood Groups in Man. Fifth Edition. (Blackwell).
- RáDL, J., J. MASOPUST, J. HOUSTÉK, O. HRODEK (1967): Paraproteinæmia and unusual dys- γ -globulinaemia in a case of Wiskott-Aldrich syndrome. *Arch. Dis. Child.* 42, 608.
- RáDL, J., L. J. DOOREN, V. P. EIJSVOOGEL, J. J. VAN WENT, W. HIJMANS (1972): An immunological study during post-transplantation follow-up of a case of severe combined immunodeficiency. *Clin. exp. Immunol.* 10, 367.
- RáDL, J., P. VAN DEN BERG, M. VOORMOLEN, W. D. H. HENDRIKS, U. W. SCHAEFER (1974): Homogeneous immunoglobulins in sera of Rhesus monkeys after lethal irradiation and bone marrow transplantation. *Clin. exp. Immunol.* 16, 259.
- RAJEWSKY, K., H. POHLIT (1971): Specificity of helper function. *Progr. in Immunology* 1, 337.
- RAMSBOTT, C., H. GERHARTZ, P. OBRECHT (1967): Zur Lebenserwartung unbehandelter und behandelter Plasmozytomkranker. *Blut* 14, 217.
- RANK, W. R., R. DiPAULI, U. FLÜGGE-RANK (1972): The lipid A immunity system. I. Induction of heterophile antibodies by anterobacterial lipopolysaccharides and their lipid A component. *Eur. J. Immunol.* 2, 517.
- RASK-NIELSEN, R., H. GORMSEN (1951): Spontaneous and induced plasmacell neoplasia in a strain of mice. *Cancer* 4, 387.
- RASK-NIELSEN, R., P. EBBESEN (1969): Spontaneous reticular neoplasms in (CBA \times DBA/2)F₁ mice, with special emphasis on the occurrence of plasmacell neoplasia. *J. Nat. Cancer Inst.* 43, 553.
- RHODES, K., R. L. MARKHAM, P. M. MAXWELL, M. E. MONK-JONES (1969): Immunoglobulins and the X-chromosome. *Brit. med. J.* II, 439.
- RICHARDS, F. F., J. H. PINCUS, K. J. BLOCK, W. T. BORNES, E. HABER (1969): The relationship between antigenic complexity and heterogeneity in the antibody response. *Biochemistry* 8, 1377.
- ROBBINS, J. B., D. V. EITZMAN, E. F. ELLIS (1966): Immunochemical evidence for the development of an „acquired” hypogammaglobulinemic state. *New Engl. J. Med.* 274, 607.
- ROBBINS, R. (1967): Familial multiple myeloma. The tenth reported occurrence. *Amer. J. Med. Sci.* 254, 848.
- RODNAM, G. P., C. McEWEN, S. L. WALLACE (Ed.) (1973): Primer on the rheumatic diseases. Suppl. to JAMA, 224, 661.

- ROSEN, F. S. (1968): The lymphocyte and thymus gland. Congenital and hereditary abnormalities. *New Engl. J. Med.* 279, 643.
- ROSENBERG, S. A. (1974): Hodgkin's disease and other lymphomas. *Clinics in Haematology* 3, 1, 21. (W. B. Saunders).
- ROWE, D. S., S. G. ANDERSON, J. L. FAHEY (1969): A reference preparation for human serum immunoglobulins. *Immunology* 16, 291.
- RUBIN, E. H., S. S. SIEGELMAN (1969): The lungs in systemic diseases. (C. C. Thomas, Springfield, Illinois), 168.
- RUDIKOFF, S., E. B. MUSHINSKI, M. POTTER, C. P. J. GLAUDEMANS, M. E. JOLLEY (1973): Six BALB/c IgA myeloma proteins that bind β 1,6 D galactan. *J. Exp. Med.* 138, 1095.
- RUSSCHEN, C. J. (1969): Een methode voor kwantitatieve bepaling van immunoglobulinen met enkele klinische toepassingen. Proefschrift, Groningen.
- RYSER, H. J.-P. (1971): Chemical carcinogenesis. *New Engl. J. Med.* 285, 721.
- SALMON, S. E., B. A. SMITH (1970): Immunoglobulin synthesis and total body tumor cell number in IgG multiple myeloma. *J. Clin. Invest.* 49, 114.
- SALMON, S. E., O. R. MCINTYRE, M. OGAWA (1971): IgE myeloma: Total body tumor cell number and synthesis of IgE and DNA. *Blood* 37, 696.
- SALMON (1972): zie Sullivan (1972).
- SANCHEZ-AVALOS, J., B. C. F. SOONG, S. P. MILLER (1969): Coagulation disorders in cancer. II Multiple myeloma. *Cancer* 23, 1388.
- SANDERS, J. H., J. L. FAHEY, J. FINEGOLD, D. EIN, R. REISFELD, C. BERARD (1969): Multiple anomalous immunoglobulins. *Amer. J. Med.* 47, 43.
- SAUNDERS, G. C., M. WILDER (1971): Repetitive maturation cycles in a cultured mouse myeloma. *J. Cell. Biol.* 51, 344.
- SCHALLER, J., S. D. DAVIS, YI-CHUAN CHING, D. LAGUNOFF, C. P. S. WILLIAMS, R. J. WEDGWOOD (1966): Hypergammaglobulinemia, antibody deficiency, autoimmune hemolytic anaemia and nephritis in an infant with a familial lymphopenic immune defect. *Lancet* II, 825.
- SCHIEBEL, J. F. (1943): Hereditary differences in the capacity of guinea pigs for the production of diphtheria antitoxin. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 20, 464.
- SCHNEIDEGGER, J. J. (1955): Une micro-methode de l'immunoélectrophorèse. *Int. Arch. Allergy* 7, 103.
- SCHMID, J. R., J. M. KIELY, W. N. TAUXE, C. A. OWEN (1965): In vitro DNA and RNA synthesis in human bone marrow cells: A study of 12 normal subjects and 12 patients with lymphoplasmocytic disorders. *Blood* 27, 310.
- SCHUR, P. H., H. BOREL, E. W. GELFAND, C. A. ALPER, F. S. ROSEN (1970): Selective gamma-G-globulin deficiencies in patients with recurrent pyogenic infections. *New Engl. J. Med.* 283, 631.
- SCHWARTZ, R. S., L. BELDOTTI (1965): Malignant lymphomas following allogeneic disease: Transition from an immunological to a neoplastic disease. *Science* 149, 1511.
- SCHWARTZ, R. S., J. ANDRÉ-SCHWARTZ (1968): Malignant lymphoproliferative diseases: Interactions between immunologic abnormalities and oncogenic viruses. *Ann. Rev. of Med.* 19, 269.
- SCHWARTZ, R. S. (1971): Immunoregulation by antibody. *Progr. in Immunol.* 1, 1081.
- SEGER, R. C., A. J. AMMANN, R. A. GOOD, R. HONG (1970): Progressive lymphoid system deterioration: a new familial lymphopenic immunological deficiency disease. *Clin. exp. immunol.* 6, 169.
- SELA, M. (1971): Effect of antigenic structure on antibody biosynthesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 190, 181.
- SELIGMANN, M., MESHAKA, G., F. DANON (1967 a): Anomalies des immunoglobulines dans certaines agammaglobulinémies primitives. *Rev. Franç. Et. clin. biol.* 12, 604.

- SELIGMANN, M., F. DANON, C. MIHAESCO, H. H. FUDENBERG (1967 b): Immunoglobulin abnormalities in families of patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Amer. J. Med.* 43, 66.
- SELIGMANN, M., C. SASSY, A. CHEVALIER (1973): A human IgG myeloma protein with anti- α , macroglobulin antibody activity. *J. Immunol.* 110, 85.
- SHER, A., E. LORD, M. COHN (1971): Reconstitution from subunits of the hapten binding sites and idiotypic determinants of mouse anti-phosphorylcholine myeloma proteins. *J. Immunol.* 107, 1226.
- SHER, A., M. COHN (1972): Inheritance of an idio type associated with the immune response of inbred mice to phosphorylcholine. *Eur. J. Immunol.* 2, 319.
- SIEBNER, H. (1969): Ueber chromosomenuntersuchungen bei Paraproteinämien. *Fortschr. Med.* 87, 30.
- SILVERSTEIN, A. M., R. A. PRENDERGAST (1970): In: *Developmental Aspects of Antibody Formation and Structure*. J. Sterzl and I. Riha Ed., 69. (Academia, Praag).
- SINGHAL, S. K., H. WIGZELL (1970): In vitro induction of specific unresponsiveness of immunologically reactive normal bone marrow cells. *J. Exp. Med.* 131, 149.
- SISKIND, G. W., W. E. PAUL, B. BENACERRAF (1966): Studies on the effect of the carrier molecule on antihapten antibody synthesis. I. Effect of carrier on the nature of the antibody synthesized. *J. Exp. Med.* 123, 673.
- SISKIND, G. W., B. BENACERRAF (1969): Cell selection by antigen in the immune response. *Adv. Immunol.* 10, 1.
- SISKIND, G. W., TH. P. WERBLIN (1971): Stimulation: Selective activation of subpopulations of antibody forming cells. *Progr. in Immunol.* 1, 1093.
- SNAPPER, I., A. KAHN (1971): Myelomatosis. Fundamentals and clinical features. (Karger).
- SOLOMON, A., J. L. FAHEY, R. A. MALANGION (1963): Immunohistologic localization of gamma-1-macroglobulins, beta 2A-myeloma proteins, 7S gammamyloma proteins and Bence Jones proteins. *Blood* 21, 403.
- SOOTHILL, J. F. (1968): Immunity Deficiency States. In: P. G. H. Gell et al. *Clinical aspects of Immunology*. Sec. edition (Blackwell). Chapter 19, 540.
- SORENSEN, G. D. (1965): Virus-like particles in myeloma cells of man. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 118, 250.
- SPENGLER, G. A., R. BÜTLER, C. FISCHER, H. J. RIJSSEL, E. SCHMID, H. SIEBNER (1966): On the question of familial occurrence of paraproteinaemia. *Helvet. med. acta* 33, 208.
- STAVITSKY, A. B., E. R. ARQUILLA (1955): Micromethods for the study of proteins and antibodies. III. Procedure and applications of hemagglutination-inhibition reactions with bis-diazotized benzidine en proteinconjugated red blood cells. *J. Immunol.* 74, 306.
- STEEL, G. G. (1967): Cell loss as a factor in the growth rate of human tumors. *Europ. J. Cancer* 3, 361.
- STEIN, H., K. LENNERT, M. R. PARWARESCH (1972): Malignant lymphomas of B-cell type. *Lancet* II, 855.
- STERN, C. (1973): Principles of human genetics. 3rd edition. (Freeman).
- STERZL, J. (1966): Immunological tolerance as the result of terminal differentiation of immunologically competent cells. *Nature* 209, 416.
- STONE, M. J., H. METZGER (1967): The valence of a Waldenström macroglobulin antibody and further thoughts on the significance of paraprotein antibodies. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. Vol. XXXII: Immunoglobulins, 83.
- STOOP, J. W., R. E. BALLIEUX, H. A. WEYERS (1962): Paraproteinemia with secondary immunoglobulin deficiency in an infant. *Pediatrics* 29, 97.

- STREIFF, F., J. C. HUMBERT, F. BERTRAND, M. WATELET, P. F. PAYSANT (1971): Fréquence des gammopathies monoclonales isolées. Confrontation bioclinique à propos de 394 cas d'immunoglobulines pathologiques. *Nouv. Rev. Franc. Hematol.* 11, 636.
- SUGAI, S., R. PILLARTISETTY, N. TALAL (1973): Monoclonal macroglobulinemia in NZB/NZW F₁ mice. *J. Exp. Med.* 138, 989.
- SUISSA, L., J. LaROSA, B. LINN (1966): Plasmocytoma of lymph nodes. A case report. *JAMA* 197, 294.
- SULLIVAN, P. W., S. E. SALMON (1972): Kinetics of tumor growth and regression in IgG myeloma. *J. Clin. Invest.* 51, 1697.
- SWISHER, S. (1972): Acquired hemolytic anemia due to warm-reacting auto-antibodies. In: *Hematology*. W. J. Williams et al. Ed., 486. (McGraw-Hill).
- TAKATSUKI, K. (1968): Plasma cell myeloma and related diseases in Japan: Clinical and immunochemical studies on M-components. *Acta Haemat. Jap.* 31, 636.
- TALERMAN, A. (1969): Clinico-pathological study of multiple myeloma in Jamaica. *Brit. J. Cancer* 23, 285.
- TAUSSIG, M. J. (1973): Induction of hapten-specific B cell tolerance by low doses of hapten-carrier conjugate. *Nature* 245, 34.
- TEMIN, H. M. (1971): The provirus hypothesis: Speculations on the significance of RNA-directed DNA-synthesis for normal development and for carcinogenesis. *J. nat. Cancer Inst.* 46, III.
- TERASAKI, P. I. (1972): Human leukocyte antigens. *Hematology*, W. J. Williams et al. Ed. 1280.
- THOMAS, T. F. (1964): Multiple myeloma in siblings. *N. Y. St. J. Med.* 64, 2096.
- THOMPSON, J. S., M. W. Thompson (1966): *Genetics in Medicine*. Saunders.
- TODD, C. W. (1972): Genetic control of H chain biosynthesis in the rabbit. *Fed. Proc.* 31, 188.
- TURKINGTON, R. W. (1971): Changes in hybridizable nuclear RNA during the neoplastic development of mouse mammary cells. *Cancer Res.* 31, 427.
- UNANUE, E. R. (1971): Antigen binding cells. II Effect of highly radioactive antigen on the immunologic function of bone marrow cells. *J. Immunol.* 107, 1663.
- UNANUE, E. R. (1972): The Regulatory role of macrophages in antigenic stimulation. *Adv. Immunol.* 15, 95.
- VELDMAN, J. E. (1970): *Histophysiology and electron microscopy of the immune response*. Proefschrift, Groningen.
- VERMESS, M., K. D. PEARSON, A. B. EINSTEIN, J. L. FAHEY (1972): Osseous manifestations of Waldenström's macroglobulinemia. *Radiology* 102, 497.
- VOLKMAN, L. E., E. A. SMUCKLER, R. G. KRUEGER (1971): Mouse Myeloma: Differentiation of neoplastic cells accompanied by an increase in intracellular virus. *J. nat. Cancer Inst.* 46, 953.
- WALDENSTRÖM, J. (1944): Incipient myelomatosis or „essential“ hyperglobulinemia with fibrinopenia-new syndrome? *Acta med. scand.* 117, 216.
- WALDENSTRÖM, J. (1961): Studies on conditions of disturbed gamma globulin formation (gammopathies). *Harvey Lect.* 56, 211.
- WALDENSTRÖM, J., S. WINBLAD, J. HALLEN, S. LIUNGMAN (1964): The occurrence of serological „antibody“ reagins or similar γ -globulins in conditions with monoclonal hypergammaglobulinemia, such as myeloma, macroglobulinemia etc. *Acta med. scand.* 176, 619.
- WALDENSTRÖM, J. (1970): Diagnosis and treatment of multiple myeloma. (Grune and Stratton).
- WALDMANN, T. A. (1969): Disorders of immunoglobulin metabolism. *New Engl. J. Med.* 281, 1170.

- WALDMANN, T. A., W. STROBER, R. M. BLOESE (1972): Immunodeficiency disease and malignancy. Various immunologic deficiencies of man and the role of immune processes in the control of malignant disease. *Ann. intern. Med.* 77, 605.
- WALFORD, R. L., E. J. YUNIS (1971): Immunologic aging and lymphoid involution. *Progr. in Immunol.* 1, 1223.
- WARNER, N. L., J. W. UHR, G. J. THORBECKE, Z. OVARY (1969): Immunoglobulins, antibodies and the bursa of Fabricius: Induction of agammaglobulinemia and the loss of all antibody-forming capacity by hormonal bursectomy. *J. Immunol.* 103, 1317.
- WARNER, N. L. (1971): Autoimmunity and the origin of plasma cell tumors. *J. Immunol.* 107, 937.
- WEERDT, CH. M. VAN DER (1971): Het rhesusprobleem. In: *Rhesusantagonisme*, 7. De Nederlandse bibliotheek der Geneeskunde nr. 67. (Stafleu).
- WEIGERT, M., W. C. RASCHKE, D. CARSON, M. COHN (1974): Immunochemical analysis of the idiotypes of mouse myeloma proteins with specificity for levan of dextran. *J. Exp. Med.* 139, 137.
- WEIGLE, W. O., J. M. CHILLER, G. S. HABICHT (1971): Immunological unresponsiveness: Cellular kinetics and interactions. *Progr. in Immunol.* 1, 311.
- WEIR, D. M. (1967): *Handbook of experimental immunology*. (Blackwell).
- WEKSLER, M. E., G. BIRNBAUM (1972): Lymphocyte transformation induced by autologous cells: Stimulation by cultured lymphoblast lines. *J. Clin. Invest.* 51, 3124.
- WELLS, J. V., A. C. WANG, C. T. THORNSVARD, M. S. SCHANFIELD, J. F. BLEUMERS, H. H. FUDENBERG (1973): Detection of idiotypic determinants on human monoclonal proteins with specific rabbit antisera and hemagglutination-inhibition. *J. Immunol.* 111, 841.
- WERBLIN, T. P., G. W. SISKIND (1972): Effect of Tolerance and Immunity on antibody affinity. *Transpl. Rev.* 8, 104.
- WESTENDORP BOERMA, F., E. MANDEMA (1957): Serologische untersuchungen bei der Makroglobulinämie Waldenström mittels der Agardiffusionstechnik. *Transactions of the 6th Congress of the European Society of Haematology*, Copenhagen. (Karger, Basel/New York).
- WHITE, R. G. (1968): Immunological functions of lympho-reticular tissues. In: P. G. H. Gell and R. R. A. Coombs Ed. *Clinical Aspects of Immunology*. Second edition, 334. (Blackwell).
- WHITE, R. G., W. BRAUN (1971): Adjuvants. In: *Progress in Immunology*. I, 1283. B. Amos Ed. Acad. Press.
- WHITEHOUSE, S. (1971): zie McKusick (1971), 466.
- WILLIAMS, R. C., J. L. ERICKSON, H. F. POLESKY, W. R. SWAIM (1967): Studies of monoclonal immunoglobulins (M-components) in various kindreds. *Ann. intern. Med.* 67, 309.
- WILLIAMS, R. C., H. G. KUNKEL, J. D. CAPRA (1968): Antigenic specificities related to the cold agglutinin activity of gamma M globulins. *Science* 161, 379.
- WILLIAMS, R. C., R. C. BAILLY, R. B. HOWE (1969): Studies of „benign” serum M-components. *Amer. J. med. Sci.* 257, 275.
- WILLIAMS, R. T. (1966): Acquired dysgammaglobulinemia in a young man. *Clin. exp. Immunol.* 1, 223.
- WILLIAMSON, A. R., B. A. Askonas (1972): Senescence of an Antibody-forming Cell-Clone. *Nature* 238, 337.
- WILSON, S. K., B. W. BRIENT, A. NISONOFF (1971): Individually specific antigenic determinants shared by a myeloma protein and nonspecific IgG. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 190, 362.

- WOCHNER, R. D., W. STROBER, TH. A. WALDMANN (1967): The role of the kidney in the catabolism of Bence Jones proteins and immunoglobulin fragments. *J. exp. Med.* 126, 207.
- WOLLHEIM, F. A., S. BELFRAGE, C. CÜSTER, H. LINDHOLM (1964): Primary „acquired” hypogammaglobulinemia. *Acta med. scand.* 176, 1.
- WOLLHEIM, F. A., R. C. WILLIAMS Jr. (1965): Immunoglobulin studies in six hundreds of patients with adult hypogammaglobulinemia. *J. Lab. clin. Med.* 66, 433.
- WU, T. T., E. A. KABAT (1970): An analysis of the sequences of the variable regions of Bence Jones proteins and myeloma light chains and their implications for antibody complementarity. *J. exp. Med.* 132, 211.
- WYSODCI, K., S. MACKIEWICZ (1965): Familial anomalous β 2A globulin. *Arch. intern. Med.* 116, 351.
- YAGI, Y., D. PRESSMAN (1973): Monoclonal IgA and IgM in the serum of a single patient (sc). *J. Immunol.* 110, 335.
- YAKULIS, V., N. BHOOMPALAM, S. SCHADE et al. (1972): Surface immunoglobulins of circulating lymphocytes in mouse plasmacytoma. I. Characteristics of lymphocyte surface immunoglobulins. *Blood* 39, 453.
- YAMADA, H., L. T. MASHBURN, K. TAKAKURA, V. P. HOLLANDER (1969): The correlation between plasmacell tumor development and antibody response in inbred strains of mice. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 131, 947.
- YOUNG, V. H. (1969): Transient paraproteins. *Proc. Roy. Soc. Med.* 63, 778.
- YOUNT, W. J. (1968): Studies on human antibodies. VI Selective variations in subgroup composition and genetic markers. *J. exp. Med.* 127, 633.
- YOUNT, W. J., R. HONG, M. Seligmann, R. GOOD, H. G. KUNKEL (1970): Imbalances of gamma globulin subgroups and gene defects in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J. Clin. Invest.* 49, 1957.
- ZAWADSKI, Z. A., T. G. BENEDEK (1969): Rheumatoid arthritis, dysproteinemic arthropaty and paraproteinemia. *Arthr. and Rheum.* 12, 555.
- ZAWADSKI, Z. A., G. A. EDWARDS (1970 a): Pseudoparaproteinaemia due to hypertransferrinaemia. *Amer. J. clin. Path.* 54, 802.
- ZAWADSKI, Z. A., G. A. EDWARDS (1970 b): Dysimmunoglobulinemia associated with hepatobiliary disorders. *Amer. J. Med.* 48, 196.
- ZAWADSKI, Z. A., G. A. EDWARDS (1972): Nonmyelomatous monoclonal immunoglobulinemia. In: R. S. Schwartz, Ed. *Progress in Clinical Immunology*, 1, 105 (Grune and Stratton).
- ZOLLA, S. (1972): The effect of plasmocytomas on the immune response of mice. *J. Immunol.* 108, 1039.